

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Epidemiología de la enfermedad hepática en pacientes con  
hepatitis C crónica durante el siglo XXI en España  
(2000-2015)**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Irene Maté Cano**

DIRECTORES

**Verónica Briz Sebastián**  
**Salvador Resino García**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Programa de Doctorado en Investigación Biomédica**

**Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL**



**TESIS DOCTORAL**

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA EN PACIENTES  
CON HEPATITIS C CRÓNICA DURANTE EL SIGLO XXI EN ESPAÑA  
(2000-2015)**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR**

**Irene Maté Cano**

**DIRECTORES**

**Verónica Briz Sebastián  
Salvador Resino García**

**Madrid, 2020**







“Si la gente está constantemente cayéndose por un acantilado,  
puedes colocar ambulancias bajo el acantilado  
o construir una valla en la parte superior.  
Estamos poniendo demasiadas ambulancias debajo del acantilado “  
Denis P. Burkitt



A mis padres, hermanas y sobrinos.



## *Agradecimientos*

---



En primer lugar, querría expresar mi agradecimiento en mis directores de tesis. Al Dr. Salvador Resino por la confianza depositada en mí, por sus enseñanzas, su paciencia y su perfeccionismo que han conseguido que esta sea la mejor tesis posible y a la Dra. Verónica Briz, por su calidez humana, su cercanía, su apoyo incondicional durante estos años sin el que no sé si habría terminado este proyecto.

A Alejandro Álvaro-Meca por el manejo de los datos y su análisis estadístico. Nunca hubiese podido hacerlo sin él. Al Dr. Pablo Ryan, por su disponibilidad y facilidad para todo lo que le hemos pedido.

No puedo dejar de nombrar a Lorena Vigón por presentarme la oportunidad de hacer este doctorado y haberme apoyado desde la distancia todos estos años y a Ángeles Vicente, secretaria de departamento, por estar siempre disponible para resolver las mil dudas y problemas burocráticos que han ido surgiendo.

Nunca hubiese podido terminar este doctorado sin la ayuda profesional del Dr. Javier Ortiz y la Dra. Paloma Rodríguez que me ayudaron a superar los momentos más complicados.

A mis compañeras del Centro de Salud, María José Martínez, Aurora Pérez y María Martín por su apoyo, sobre todo en estos meses de pandemia y sus facilidades cuando he tenido que faltar para ir a seminarios y demás.

A mi familia; a mis padres, mis hermanas y mis sobrinos, por estar ahí siempre que lo he necesitado, por no dejarme rendirme cuando me flaqueaban las fuerzas y por su cariño todo este tiempo.

A mis amigos; por todas las veces que he dicho que no a algún plan porque tenía que ponerme con la tesis y por seguir ahí brindándome vuestro apoyo y cariño. A Azahara Barra y a Beatriz Rasines por sus consejos de amigas doctoras. A los miembros del Hilo, imposible nombrarles a todos, porque aparecieron en el momento preciso y sin ellos todo hubiese sido diferente.

A todos, y a alguno más que seguro olvido sin querer, todo mi agradecimiento.





## *Índice*

---



## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. SUMMARY.....	5
3. ABREVIATURAS.....	9
4. INTRODUCCIÓN.....	12
4.1. IMPACTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR HEPATITIS C. ....	12
4.2. CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C.....	14
4.3. VARIABILIDAD GENÉTICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C. GENOTIPOS. ....	17
4.4. VÍAS DE TRANSMISIÓN DE VHC.....	19
4.4.1. <i>Vías de transmisión en España</i> .....	20
4.5. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA GLOBAL, EN EUROPA Y ESPAÑA. ....	21
4.5.1. <i>Prevalencia en Europa</i> .....	22
4.5.2. <i>Prevalencia en España</i> .....	23
4.6. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VHC. FORMAS CLÍNICAS. ....	24
4.6.1. <i>Infección aguda</i> .....	24
4.6.2. <i>Infección crónica</i> . ....	24
4.6.3. <i>Complicaciones de la infección crónica</i> .....	26
4.6.4. <i>Manifestaciones extrahepáticas</i> . ....	26
4.6.5. <i>Trasplante hepático</i> ... ..	27
4.7. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C.....	27
4.7.1. <i>Tratamientos clásicos: Interferón y Ribavirina</i> .....	27
4.7.2. <i>Nuevos tratamientos antivirales de acción directa</i> .....	30
4.7.3. <i>Impacto clínico del tratamiento con AAD</i> . ....	32
4.7.4. <i>Tratamiento de la hepatitis C aguda</i> . ....	33
4.8. IMPACTO ECONÓMICO DE LA INFECCIÓN POR VHC.....	33
4.9. SEPSIS: RELACIÓN CON LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C.....	34
4.9.1. <i>Definición de sepsis y shock séptico</i> . ....	34
4.9.2. <i>Factores de riesgo para el desarrollo de sepsis</i> .....	34
4.9.3. <i>Etiología microbiológica de la sepsis</i> . ....	35
4.9.4. <i>Origen de la infección</i> . ....	36

4.9.5.	<i>Epidemiología de la sepsis en el mundo.</i>	36
4.9.6.	<i>Mortalidad de la sepsis.</i>	37
4.9.7.	<i>Impacto económico de la sepsis</i>	37
4.9.8.	<i>Sepsis en España</i>	38
4.9.9.	<i>Impacto de la infección por el virus C en el desarrollo de sepsis</i>	39
5.	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>43</b>
5.1.	<b>HIPÓTESIS.</b>	43
5.2.	<b>OBJETIVOS.</b>	43
5.2.1.	<i>Tendencias epidemiológicas de la hepatitis C crónica (2000-2015).</i>	43
5.2.2.	<i>Tendencia epidemiológica de la sepsis en pacientes con ingresos hospitalarios por hepatitis C en España (2000-2015).</i>	43
6.	<b>SUJETOS DE ESTUDIO Y MÉTODOS.</b>	<b>47</b>
6.1.	<b>POBLACIÓN DE ESTUDIO.</b>	47
6.2.	<b>DATOS GENERALES.</b>	47
6.3.	<b>MÉTODOS.</b>	53
7.	<b>RESULTADOS</b>	<b>59</b>
7.1.	<b>TENDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA HEPATITIS C CRÓNICA (2000-2015).</b>	59
7.2.	<b>TENDENCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA SEPSIS EN PACIENTES CON INGRESOS HOSPITALARIOS POR HEPATITIS C EN ESPAÑA (2000-2015).</b>	71
8.	<b>DISCUSIÓN.</b>	<b>93</b>
8.1.	<b>TENDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA HEPATITIS C CRÓNICA (2000-2015).</b>	93
8.2.	<b>TENDENCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA SEPSIS EN PACIENTES CON INGRESOS HOSPITALARIOS POR HEPATITIS C EN ESPAÑA (2000-2015).</b>	97
8.3.	<b>LIMITACIONES.</b>	101
8.3.1.	<i>Uso del CMDDB.</i>	101
8.3.2.	<i>Falta de población de referencia.</i>	102
8.3.3.	<i>Sobreestimación de la población VHC.</i>	102
8.3.4.	<i>Cálculo de costes usando GRDs.</i>	102
8.3.5.	<i>Antigüedad de los datos.</i>	102
8.3.6.	<i>Cambio de versión del CIE.</i>	103

<b>8.4. FORTALEZAS. ....</b>	<b>103</b>
<b>8.4.1. <i>Tamaño de la muestra.</i>.....</b>	<b>103</b>
<b>9. CONCLUSIONES .....</b>	<b>107</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA. ....</b>	<b>111</b>

**ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Estructura del virus de la Hepatitis C .....	14
<b>Figura 2:</b> Esquema de la organización genómica del VHC y las proteínas virales. ....	15
<b>Figura 3.</b> Árbol filogenético de VHC. ....	17
<b>Figura 4.</b> Distribución de los distintos genotipos de VHC a nivel mundial .....	18
<b>Figura 5.</b> Distribución de genotipos en España .....	19
<b>Figura 6.</b> Prevalencia de viremia de VHC a nivel mundial .....	21
<b>Figura 7.</b> Prevalencia de infección virémica por VHC en Europa.....	22
<b>Figura 8.</b> Historia natural de la infección por VH.....	25
<b>Figura 9.</b> Cronología desarrollo fármacos antivirales directos en España.....	30
<b>Figura 10.</b> Fisiopatología de la sepsis en la infección crónica por hepatitis C. ....	40

**ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 1.</b> <i>Virus de la hepatitis C: genes, proteínas y función.....</i>	16
<b>Tabla 2.</b> <i>Evolución cronológica del tratamiento frente a hepatitis C en España. ....</i>	29
<b>Tabla 3.</b> <i>Resumen de los fármacos antivirales de acción directa aprobados o en desarrollo.....</i>	31
<b>Tabla 4</b> <i>Resumen de los códigos de CIE-9-MC utilizados para de diagnóstico de infección crónica por VHC y los diferentes estadios clínicos. ....</i>	48
<b>Tabla 5.</b> <i>Códigos CIE-9-MC para la definición de sepsis. ....</i>	51





*Resumen*

---



## 1. RESUMEN.

**TÍTULO:** Epidemiología de la enfermedad hepática en pacientes con hepatitis C crónica durante el siglo XXI en España (2000-2015)

**INTRODUCCIÓN:** La enfermedad hepática causada por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye un grave problema de salud pública a escala mundial. Los datos actuales sitúan la prevalencia de infección activa por VHC en el 1% de la población mundial (70 millones de personas). El gran peso global de las hepatitis virales ha determinado que estén incluidas en las principales estrategias de Salud Pública a nivel mundial, europeo y nacional. La historia natural de la infección por VHC se caracteriza por la cronificación de la infección en más de un 70% de los individuos, que puede evolucionar a fibrosis avanzada, cirrosis, enfermedad hepática terminal y carcinoma hepatocelular. El VHC es el principal responsable de enfermedad hepática de origen infeccioso y ha sido la principal indicación de trasplante hepático en España, Europa y Estados Unidos. El manejo de los pacientes con hepatitis C supone un gasto muy elevado para los sistemas nacionales de salud, sobre todo en los estadios avanzados. La sepsis supone una importante carga sanitaria, social y económica a nivel global, afecta a millones de personas en el mundo cada año y es la principal causa de muerte entre los enfermos críticos. La infección por hepatitis C influye en el desarrollo de sepsis. Los principales gérmenes causantes de sepsis son *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas sp*, *E. coli* y los hongos. En los últimos años han aumentado las bacterias Gram negativas, los gérmenes multirresistente y los hongos. Los costes de manejo de la sepsis son muy elevados y van en aumento. Todo ello supone un impacto económico significativo que contribuye a aumentar la presión sobre los presupuestos sanitarios de los países.

**OBJETIVOS:** Determinar la tendencia epidemiológica, carga de enfermedad e impacto económico de la hepatitis C crónica en España desde 2000 a 2015, así como de la sepsis en estos pacientes con hepatitis C.

**METODOLOGÍA:** Estudio retrospectivo de ingresos hospitalarios de pacientes con hepatitis C crónica recogidos en el registro mínimo de datos (CMDDB) español entre 2000 y 2015. Las variables consideradas fueron ingreso, muerte, duración de la estancia hospitalaria y costes. Además, se analizaron los ingresos con sepsis, según el algoritmo de Angus, en los pacientes con hepatitis C crónica.

**RESULTADOS:** Se identificaron un total de 868.523 ingresos hospitalarios con hepatitis C crónica (25,5% cirrosis compensada (CC), 25,3% enfermedad hepática terminal (ESLD), 8,6% carcinoma hepatocelular (CHC) y 2,5% trasplante hepático (LT). Las tasas de ingreso globales aumentaron de 2000–2003 a 2004–2007 estabilizándose e incluso descendiendo de 2008 a 2015. Se identificó una tendencia ascendente en el porcentaje de hospitalización de CC (del 22,3% al 30%;  $p < 0,001$ ), ESLD (de 23,9% a 27,1%;  $p < 0,001$ ), CHC (de 7,4% a 11%;  $p < 0,001$ ) y LT (de 0,07% a 0,10%;  $p = 0,003$ ) así como una tendencia al alza en la letalidad excepto en ESLD ( $p = 0,944$ ). El género y la edad influyeron en la evolución de las tasas de hospitalización y mortalidad de forma diferente. La duración de la estancia hospitalaria mostró una tendencia descendente significativa en todos los estratos analizados ( $p < 0,001$ ). El coste por paciente mostró en general una tendencia ascendente significativa ( $p < 0,001$ ) hasta 2008, seguida de un descenso generalizado en la mayoría de las formas más graves de la infección. Por otro lado, entre los 868,523 ingresos hospitalarios con hepatitis C crónica, se encontraron 70.976 (8,17%) admisiones de pacientes que desarrollaron sepsis, de los cuales 13.915 (19,61%) murieron durante su ingreso. Se observó una tendencia ascendente entre 2000–2003 y 2012–2015 en la tasa de ingresos relacionados con sepsis, (desde un 6,18% al 10,64%;  $p < 0,001$ ), el riesgo de ingreso por sepsis (de 1,31 a 1,55;  $p < 0,001$ ), y de coste por ingreso por sepsis (de 7.198€ a más de 9.497€;  $p < 0,001$ ). Sin embargo, una tendencia descendente en la letalidad de la sepsis (desde 21,99% a 18,16%;  $p < 0,001$ ), el riesgo de muerte por sepsis (de 0,81 a 0,56;  $p < 0,001$ ), y la duración de la estancia hospitalaria (LOHS) (de 16,9 a 13,9;  $p < 0,001$ ) fue observada. La tasa de infecciones causadas por gérmenes Gram-positivos y candidas decreció, mientras que las de Gram-negativos aumentaron durante el estudio.

**CONCLUSIONES:** La tendencia ascendente inicial de la carga de enfermedad tubo una mejoría en la tasa de ingresos, la mortalidad intrahospitalaria y el coste por paciente después de 2004-2007, particularmente en 2012-2015. Además, la sepsis en los pacientes con hepatitis C crónica ingresados aumentó en 2000–2015 y ha supuesto una carga creciente para el sistema sanitario español. Sin embargo, también se describe una reducción significativa de la letalidad y la duración de la estancia media de estos pacientes. Así mismo se describen cambio en la prevalencia de los gérmenes que causan sepsis durante el periodo.

## *Summary*

---



## 2. SUMMARY.

**TITLE:** Epidemiological trend of hepatitis C-related liver events in Spain (2000–2015): A nationwide population-based study

**INTRODUCTION:** Hepatitis C virus (HCV) is a major global health issue worldwide. The latest estimates indicate that active infection is 1% of the world population, 70 million people. The significant burden of viral hepatitis worldwide has determined their inclusion in the main Public Health Strategies at a national, European, and global level. The natural history of HCV infection leads to chronic infection in over 70% of the patients with progressive fibrosis, cirrhosis, end-stage liver disease, and hepatocellular carcinoma. The economic burden of HCV impacts substantially national health systems, especially in the advanced stages of the disease. Sepsis is a significant social and sanitary burden globally that affects millions of people worldwide and is the leading cause of death in critical patients. Hepatitis C infection modifies sepsis development. The main causative germs in sepsis are *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas sp*, *E. coli*, and fungi. Gram-negative bacteria, multiresistant germs, and fungi have risen in the latest years. All of this represents a significant economic impact that contributes to increasing pressure on countries' health budgets.

**OBJECTIVES:** To analyze the epidemiological trend, burden of disease, and the economic impact of chronic hepatitis C in Spain from 2000 to 2015 and sepsis in these patients with hepatitis C.

**METHODS:** Retrospective study in patients with chronic hepatitis C and hospital admission in the Spanish Minimum Basic Data Set from 2000 to 2015. Outcome variables were admission, death, length of hospital stay, and costs. According to the Angus algorithm, admissions with sepsis were analyzed in patients with chronic hepatitis C.

**RESULTS:** A total of 868,523 hospital admissions with chronic hepatitis C (25.5% compensated cirrhosis (CC), 25.3% end-stage liver disease (ESLD), 8.6% hepatocellular carcinoma (HCC), and 2.5% liver transplantation (LT)) were identified. Overall rates of admission and mortality increased from 2000–2003 to 2004–2007, but after 2008, these rates stabilized and/or decreased. An upward trend was found for hospitalization percentage in CC (from 22.3% to 30%;  $p < 0.001$ ), ESLD (from 23.9% to 27.1%;  $p < 0.001$ ), HCC (from 7.4% to 11%;  $p < 0.001$ ), and LT (from 0.07% to 0.10%;  $p = 0.003$ ). An upward

trend was also found for the case fatality rate, except in ESLD ( $p = 0.944$ ). Gender and age influenced the evolution of hospitalization rates and mortality differently. The length of hospital stay showed a significant downward trend in all strata analyzed ( $p < 0.001$ ). Cost per patient had a significant upward trend ( $p < 0.001$ ), except in LT, and a decrease from 2008–2011 to 2012–2015 in CC ( $p = 0.025$ ), HCC ( $p < 0.001$ ), and LT ( $p = 0.050$ ) was found. On the other hand, among the 868.523 hospital admissions with chronic hepatitis C, there were 70,976 (8.17%) hospital admissions of patients who developed sepsis, of which 13,915 (19.61%) died during admission. We found an upward trend, from 2000–2003 to 2012–2015, in the rate of sepsis-related admission (from 6.18% to 10.64%;  $p < 0.001$ ), the risk of sepsis-related admission (from 1.31 to 1.55;  $p < 0.001$ ), and the sepsis-related cost per hospital admission (from 7198€ to above 9497€;  $p < 0.001$ ). However, we found a downward trend during the same study period in the sepsis case-fatality rate (from 21.99% to 18.16%;  $p < 0.001$ ), the risk of sepsis-related death (from 0.81 to 0.56;  $p < 0.001$ ), and the length of hospital stay (LOHS) (from 16.9 to 13.9;  $p < 0.001$ ). Moreover, the rate of bacterial Gram-positive and candidiasis infections decreased, while Gram-negative microorganisms increased from 2000–2003 to 2012–2015.

**CONCLUSIONS:** The initial upward trend of the disease burden in chronic hepatitis C has changed in Spain, improving in many parameters after 2004–2007, particularly in the 2012–2015 calendar period. Moreover, sepsis in chronic hepatitis C patients admitted to the hospital increased during 2000–2015 and has been an increasing burden for the Spanish public health system. However, there has also been a significant reduction in lethality and LOHS during the study period. Besides, the most prevalent specific microorganisms have also changed in this period.



## ***Abreviaturas***

---



**3. ABREVIATURAS.**

AAD	Antiviral de acción directa
AEEH	Asociación Española para el Estudio del Hígado
aOR	Riesgo ajustado
APACHE	Escala <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
ARN	Ácido ribonucleico
CC	Cirrosis compensada
CFR	<i>Case fatality rate</i> : tasa de letalidad
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CIE- MC	Clasificación Internacional de Enfermedades- modificación clínica
CMDB	Conjunto Mínimo Básico de Datos de las Altas Hospitalarias
CPT	Escala <i>Child-Pugh Turcott</i>
CV	Carga viral
ECDC	Centro Europeo de Control de Enfermedades
ESLD	Enfermedad hepática terminal
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GBHSH	Gais, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres
GRD	Grupos relacionados de diagnóstico
GT	Genotipo
HCC	<i>Hepatocellular carcinoma</i>
HCV	Hepatitis C virus
HNANB	Hepatitis no A no B
IFN	Interferón
IP	Inhibidores de la proteasa
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LOHS	Duración de la estancia hospitalaria
LT	<i>Liver transplant</i>
MELD	Escala <i>Model for End-stage Liver Disease</i>
mg/dL	Miligramos por decilitro
NS2	Proteína no estructural 2
NS3	Proteína no estructural 3

NS4A	Proteína no estructural 4A
NS4B	Proteína no estructural 4B
NS5A	Proteína no estructural 5A
NS5B	Proteína no estructural 5b
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORF	<i>Open Reading Frame</i> : Marco abierto de lectura
p7	Proteína 7
PEAHC	Plan Estratégico para el Abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud
PEG	Polietilenglicol
Peg-IFN	Interferón pegilado
RE	Retículo endoplásmico
RIV	Ribavirina
RVS	Respuesta viral sostenida
SNS	Sistema Nacional de Salud
SOFA	Escala <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TH	Trasplante hepático
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UDI	Uso de drogas intravenosas
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus Inmunodeficiencia Humana
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

## *Introducción*

---

## **INTRODUCCIÓN.**

### **4.1. Impacto de la infección crónica por hepatitis C.**

La enfermedad hepática causada por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye un grave problema de Salud Pública a escala mundial. Los datos actuales probablemente subestiman la carga real de enfermedad por este virus a nivel global al situar la prevalencia de infección activa, portadores del ARN viral, en el 1% de la población mundial, lo que equivaldría a unos 70 millones de personas [1].

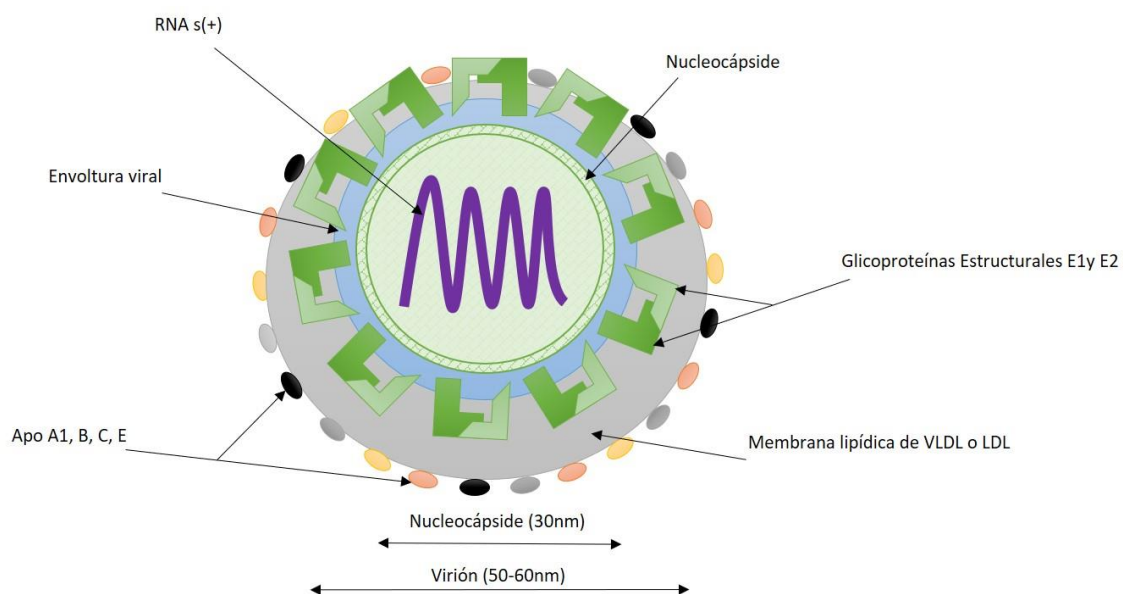
El VHC se ha convertido en el principal responsable de enfermedad hepática de origen infeccioso, provocando hepatitis agudas y crónicas, pudiendo estas últimas conducir a fibrosis hepática, cirrosis, enfermedad hepática terminal y carcinoma hepatocelular, que son la principal causa de trasplante hepático en Europa y EEUU en la actualidad. La infección crónica por hepatitis C, con sus secuelas hepáticas, supone una enorme carga de enfermedad a nivel mundial [2]. En España, la infección crónica por hepatitis C representa la primera indicación de trasplante hepático y supone un enorme gasto para el Sistema Nacional de Salud, siendo el gasto asociado a pacientes con VHC el doble que el de las personas sanas [3].

A pesar de la reducción observada en la tasa de nuevas infecciones en los últimos años, gracias a las medidas de prevención adoptadas en un gran número de países, la incidencia de nuevos diagnósticos en Europa ascendió a 7,4 por 100.000 habitantes en 2016, de acuerdo con datos del Centro Europeo de Control de Enfermedades (ECDC) [4]. Antes del desarrollo de los tratamientos antivirales de acción directa (AAD), la mortalidad por causas relacionadas con la infección por VHC, principalmente por cirrosis y carcinoma hepatocelular era muy elevada, situándose entre 350.000 y 700.000 personas al año a nivel mundial [5]–[8]. Sin embargo, aunque en la actualidad la infección por VHC se puede curar hasta en más de un 90% de los casos con los nuevos tratamientos con AAD, la mortalidad por hepatitis víricas crónicas B y C sigue en aumento mundialmente, a diferencia de lo que ocurre con patologías infecciosas como la tuberculosis o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que descienden cada año [5], [9].

El gran peso global de las hepatitis virales ha determinado que estén incluidas en las principales estrategias de Salud Pública a nivel mundial, europeo y nacional. Así, encontramos que están incluidas el *Plan Estratégico del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades 2014-2020* [10] y en la primera *Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra las Hepatitis Víricas*, aprobada en 2016 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), estrategia que presta especial atención a la hepatitis C [11]. Además, en 2015, la OMS también incluyó las hepatitis virales dentro de la meta 3, Objetivo 3, de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible que establece los siguientes objetivos: i) 90% de reducción de nuevos casos de hepatitis C, ii) 65% de reducción de las muertes asociadas a hepatitis C, iii) diagnóstico del 90% de los pacientes infectados y, iv) tratamiento del 80% de los enfermos con hepatitis C crónica” [11], [12]. En septiembre de 2016, el Comité Regional Europeo de OMS adaptó la estrategia global a Europa a través del *Plan de acción para la respuesta del Sector de la Salud a la Hepatitis Viral en la Región Europa OMS* [13]. En España, el Consejo Interterritorial del Sistema Sanitario de Salud aprobó el *Plan Estratégico para el Abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC)*, cuyo objetivo principal es disminuir la morbilidad causada por el VHC en la población española, abordando eficientemente la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes [3]. Esta estrategia nos sitúa entre los países con más probabilidad de alcanzar la eliminación de la hepatitis C en 2030 de acuerdo con los objetivos marcados por la OMS [14].

#### 4.2. Características del virus de la hepatitis C.

El VHC pertenece a la familia *Flaviviridae* y, dentro de ella, al género *Hepacivirus*. Es un virus pequeño, con una cápside icosaédrica y envoltura glicoproteica. La nucleocápside tiene un diámetro de unos 30nm y las partículas virales envueltas alcanzan los 50nm. La envoltura lipídica está formada por lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL) y presenta unas espículas de unos 6nm, formadas por heterodímeros de las glicoproteínas E1 y E2 (**Figura 1**).

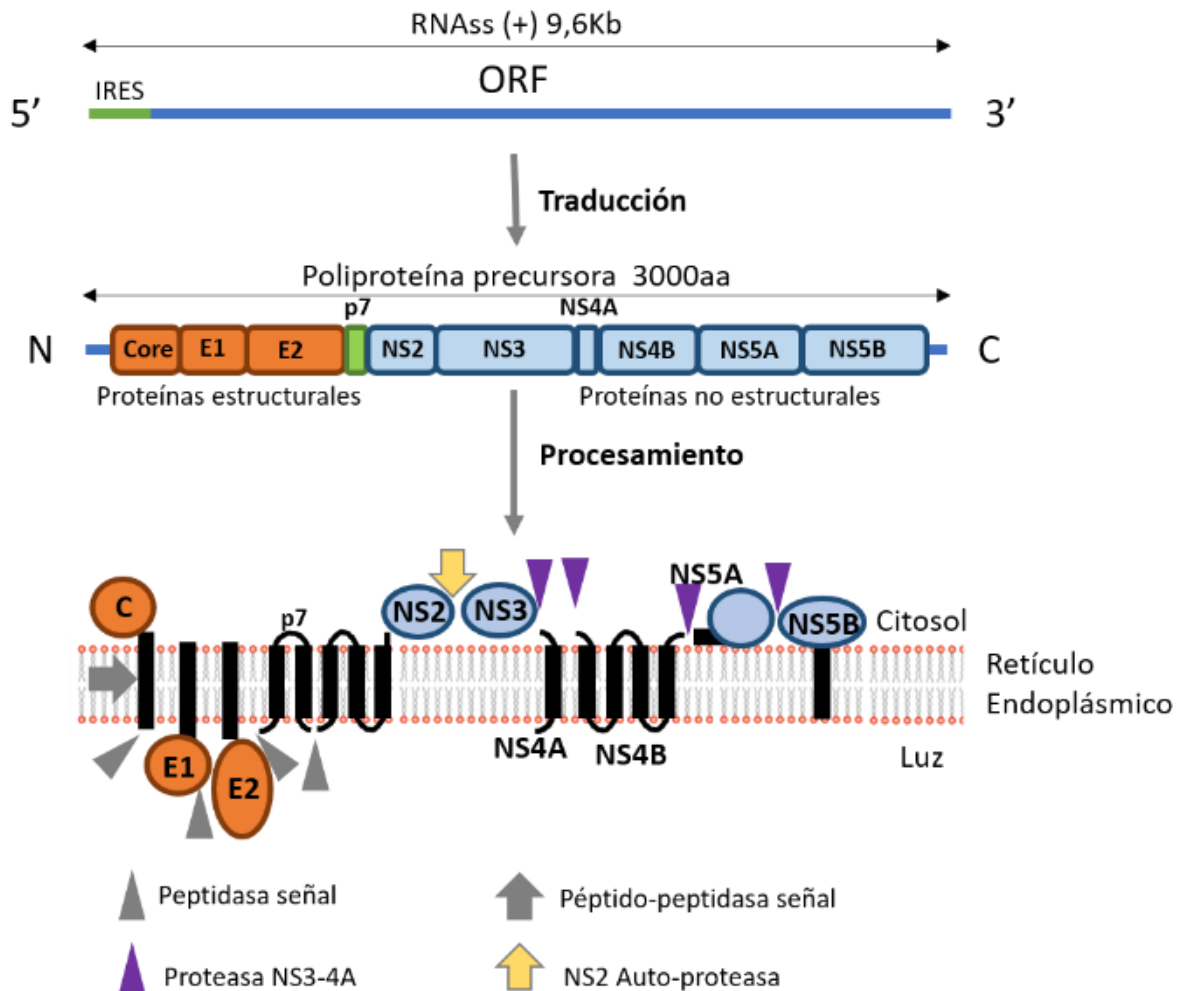


**Figura 1.** Estructura del virus de la Hepatitis C. Elaboración propia desde Morozov et al.[15]

El genoma de VHC está constituido por una cadena sencilla de ARN de polaridad positiva compuesto por unos 9600 nucleótidos. Contiene 2 regiones UTR (5' y 3'-UTR) muy conservadas y un único marco abierto de lectura (ORF: *Open Reading Frame*), con entre 9030 y 9099 nucleótidos según genotipo. El ORF expresa un único precursor poliproteico que codifica entre 3010 y 3033 aminoácidos [15]–[17]. La región 5'-UTR controla la replicación del genoma del virus, así como la traducción de la poliproteína viral, y está muy conservada en casi todas las cepas conocidas. La región 3'-UTR es clave para la replicación viral (**Figura 2**).



Dentro de la poliproteína viral única, las proteínas estructurales (Core, E1 y E2) están situadas en la región amino terminal, seguidas por el resto las proteínas no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B), las cuales intervienen en la formación de las partículas virales, la replicación del ARN y la regulación de las funciones celulares. Todas las proteínas virales, estructurales y no estructurales, son multifuncionales.



**Figura 2:** Esquema de la organización genómica del VHC y las proteínas virales. Elaboración propia desde Atoom et al. [18]

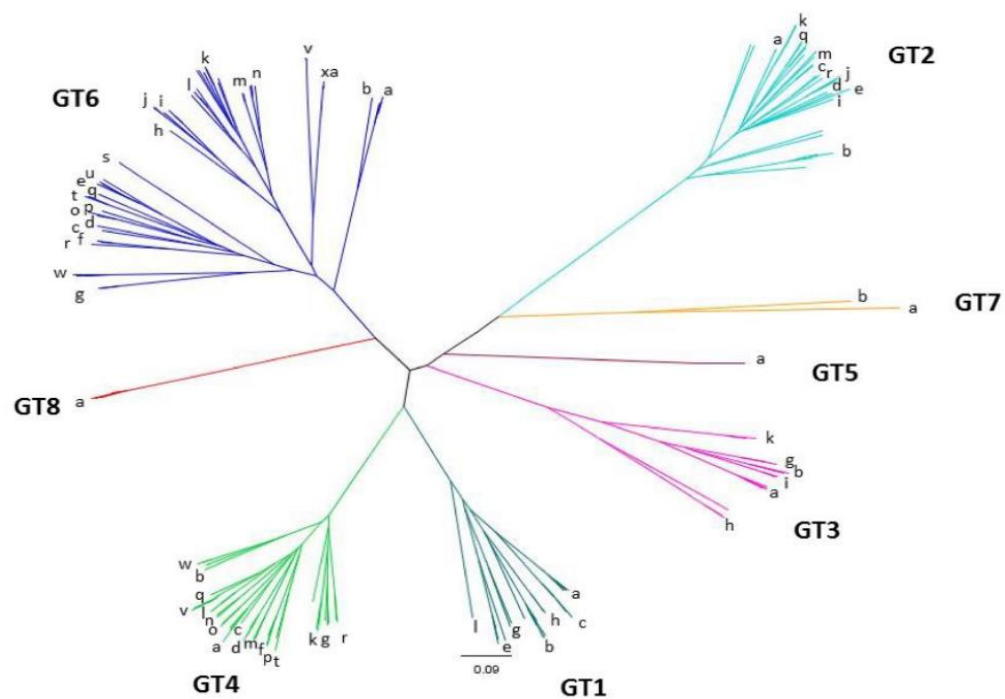
En la **Tabla 1** se muestran los diferentes genes que van a codificar para las distintas proteínas del virus, así como su localización y función.

**Tabla 1.** Virus de la hepatitis C: genes, proteínas y función.

<b>Gen</b>	<b>Proteínas</b>	<b>Función</b>
<b>Core</b>	<b>p22</b>	Ejerce funciones reguladoras de la traducción del RNA, apoptosis, metabolismo lipídico, regulación de los liposomas y regulación del $\text{Ca}^{2+}$ [19].
<b>E1</b>	<b>gp35</b>	Responsables de la entrada y fusión viral [20], [21]
<b>E2</b>	<b>gp70</b>	
<b>NS1</b>	<b>p7</b>	Función señal para la traslocación de NS2 a la luz del retículo endoplasmático (RE) [22] y de canal iónico [23]. Implicada en el ensamblaje y liberación de los viriones [24], [18].
<b>NS2</b>	<b>p23</b>	Fundamental en el ensamblaje de los viriones [25]. Inhibe la apoptosis de las células hepáticas [26]
<b>NS3</b>	<b>p70</b>	Cataliza la unión y desenrollado del RNA viral. Participa en el “procesamiento” de NS3/4, NS4A/4B, NS4B/5B y NS5A/5B. La proteasa NS3/4A tiene capacidad de modificar factores de la inmunidad innata [27], [28] y de la inmunidad adaptativa [15]. Clave para la infectividad viral. Diana de fármacos antivirales de acción directa.
<b>NS4A</b>	<b>p8</b>	Cofactor necesario para la actividad de NS3 y para la fosforilación de NS5A. Fundamental en la replicación viral. Modifica funciones celulares [29].
<b>NS4B</b>	<b>p27</b>	Esencial en el reclutamiento de otras proteínas no estructurales implicadas en la replicación viral. Esencial para el ensamblado y liberación de las partículas virales [30].
<b>NS5A</b>	<b>p56/58</b>	Multifuncional. Participa en la replicación viral, modulación de las vías celulares, propagación viral y la respuesta de interferón [31]. Diana de fármacos antivirales de acción directa.
<b>NS5B</b>	<b>p66-68</b>	RNA polimerasa RNA dependiente que inicia la síntesis de la hebra negativa del RNA del VHC. Diana de fármacos antivirales de acción directa.

#### 4.3. Variabilidad genética del virus de la hepatitis C. Genotipos.

La escasa fiabilidad de la polimerasa y su rápida cinética replicativa hacen del VHC un virus muy heterogéneo a nivel genético. Esta variabilidad puede ser intragenómica, originado cuasiespecies, e intergenómica, dando lugar a genotipos y subtipos. En la actualidad se han descrito 8 genotipos (1 al 8), 86 subtipos (a,b,c,etc.) confirmados y 29 provisionales en base a análisis filogenéticos y de secuenciación de genomas virales completos [32]–[35] (**Figura 3**). Los distintos genotipos difieren en un 30-35% de la secuencia de sus nucleótidos, los distintos subtipos en un menos del 15%.

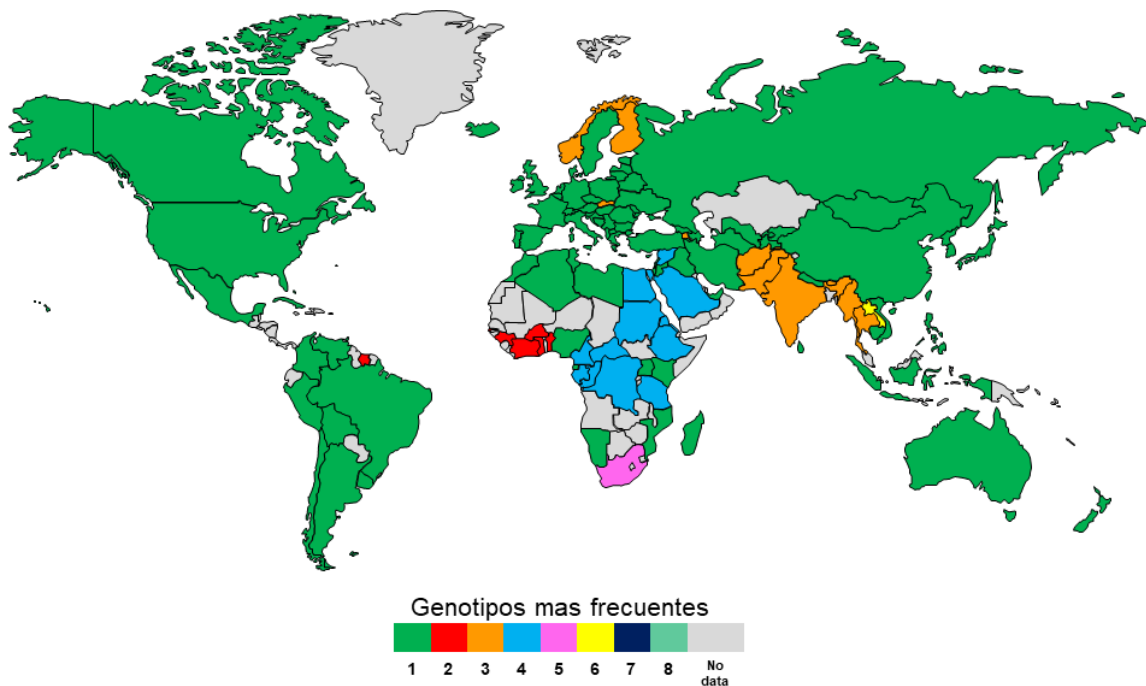


**Figura 3.** Árbol filogenético de VHC. Tomada de Borgia et al. [34]

La distribución global de los distintos genotipos y subtipos es compleja. Por un lado encontramos unos pocos subtipos, denominados “epidémicos” (1a, 1b, 2a, 3a) que son los más prevalentes a nivel mundial y responsables de la mayoría de las infecciones en los países de altos ingresos. Por otro lado hablamos de subtipos “endémicos”, que son mucho menos frecuentes y han circulado durante largos periodos de tiempo en regiones determinadas, destacando subtipos derivados de los genotipos 1 y 2 en África occidental, de 3 en el Sur de Asia, 4 en África central y Oriente medio, 5 en el sur de

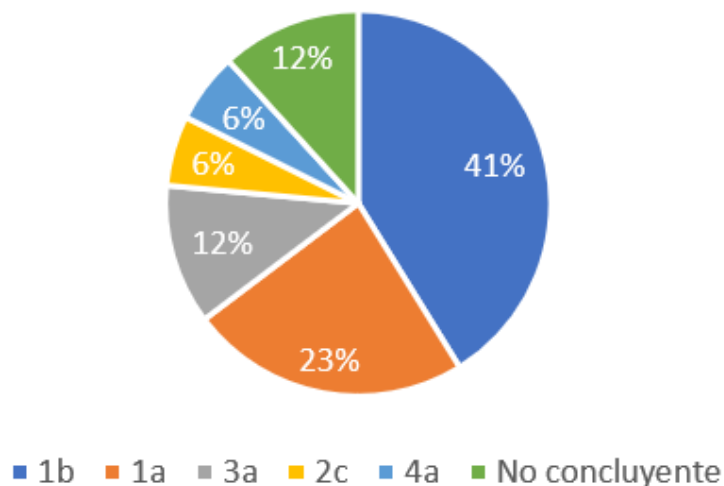
África y 6 en el Sudeste asiático [36]. El genotipo 7 fue descubierto en 2006 en 2 pacientes de la República democrática del Congo y el genotipo 8 se ha descrito recientemente en 4 pacientes en Punjab, India [34].

A nivel mundial, el genotipo 1 es el predominante, siendo el responsable del 46,2% de todos los casos de VHC (83,4 millones). El segundo en frecuencia es el genotipo 3, con un 30,1% (54,3 millones de casos), localizándose el 75% de ellos en el Sudeste asiático. El resto de los casos mundiales están causados por los genotipos 2 (9,1%, 16,5 millones), 4 (8,3%, 15 millones) y 6 (5,4%, 9,8 millones) (**Figura 4**) [36].



**Figura 4.** Distribución de los distintos genotipos de VHC a nivel mundial basada en J. P. Messina et al. [36].

En España, los últimos datos indican que en 2017-2018, el subtipo más frecuente fue el 1b (41,18%), seguido de 1a (23,53%), 3a (11,76%), 2c (5,88%) y 4a (5,88%) (**Figura 5**) [37].



**Figura 5.** Distribución de genotipos en España según el Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España [37].

#### 4.4. Vías de transmisión de VHC.

El virus de la hepatitis C se transmite por contacto directo con sangre infectada [16]. Las principales vías de transmisión de esta infección se describen a continuación:

- Uso de drogas intravenosas (UDI): Sigue siendo la vía fundamental en muchos países y es la responsable de la mayoría de las infecciones en adultos jóvenes [16], [38].
- Trasfusiones de sangre y otros derivados sanguíneos no controlados: Causa frecuente en hemofílicos y pacientes que recibían transfusiones o inmunoglobulinas intravenosas [15] antes de la implantación de medidas preventivas en nuestro país en 1993 [39].
- Asociada a la asistencia sanitaria: por uso de material médico invasivo no desechable, trasplante de órganos, procedimientos médicos sin el debido cumplimiento de las medidas estándar de higiene (procedimientos de anestesia, hemodinamia, endoscopia, etc.)[40]–[42].
- Pinchazo accidental: ocupacional con tasa de seroconversión entre de hasta el 10% y no ocupacional (1,8%) [43].

- Vía sexual: El riesgo va a depender de las prácticas sexuales, siendo mínimo en parejas heterosexuales [44] y mayor en el colectivo de gais, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres (GBHSH) [45], [46], si existen otras enfermedades de transmisión sexual (VIH, linfogranuloma venéreo y sífilis) [47], a mayor número de parejas sexuales, determinadas prácticas sexuales (*fisting*) [46] y si se usan drogas recreativas (*chemsex*).
- Vía Vertical: Solo representa el 4-8% del total de las infecciones por VHC, pero es la vía fundamental de contagio en niños [48], [49]. El riesgo es mayor en madres coinfectadas con VIH [50].

En la actualidad, los pacientes UDI constituyen un reservorio importante para la propagación de la infección, aunque su número ha descendido de manera significativa en los últimos años por el declive del uso de drogas intravenosas, los programas de intercambio de jeringuillas [51] y de mantenimiento con metadona. Sin embargo, está creciendo la preocupación por los GBHSH, grupo de riesgo que emerge con actualmente con más fuerza [45], [52]–[55].

#### **4.4.1. Vías de transmisión en España.**

Tradicionalmente se han identificado factores de riesgo en menos de la mitad de los casos de hepatitis C en nuestro país [56], siendo los más significativos las transfusiones (25,50%) y el uso de drogas intravenosas (10%) [57]. En la actualidad, más del 80% de los infectados presentan antecedentes de exposición de riesgo [58].

El uso compartido de material para la inyección de drogas fue la vía principal de transmisión en nuestro país en los años 80, pero la reducción del consumo de estas drogas y los programas de intercambio de jeringuillas han disminuido mucho su importancia [56], si bien sigue siendo relevantes en algunas comunidades autónomas [59].

La transmisión asociada a la asistencia sanitaria es fundamental en países de alta endemia, pero en España disminuyó su peso tras la introducción del uso de material de un solo uso en 1975. Aun así, en 2008 se identificó el ingreso hospitalario como el principal factor de riesgo (3%) [60]. La transmisión asociada a diálisis, transfusiones de

sangre, hemoderivados y trasplantes ha desaparecido en nuestro país tras la instauración del cribado previo como medida de prevención en 1993 [39].

En los últimos años se ha descrito un aumento de las infecciones y reinfecciones asociadas a prácticas de “chemsex” o “slamsex” en el colectivo GBHSH [53], [61] y también relacionadas con el uso compartido de elementos para el uso de drogas inhaladas [62]. Hoy en día, la transmisión sexual asociada a prácticas de riesgo como el “fisting” el “chemsex”, así como la asociación con otras infecciones de transmisión sexual o el VIH, se sitúan entre las vías más frecuentes de transmisión [59].

#### 4.5. Situación epidemiológica global, en Europa y España.

La infección por hepatitis C tiene una distribución mundial, con prevalencias a nivel nacional muy variables, desde menos del 1% a más del 10% (**Figura 6**). Las últimas estimaciones sitúan la seroprevalencia a nivel mundial en el 1,6%, unos 115 millones de personas [63]. Sin embargo, la prevalencia de Infección activa por hepatitis C se sitúa en torno al 1% (0,8% - 1,1%) de la población mundial, unos 71.1 millones de personas (62,5% - 79,4%).



**Figura 6.** Prevalencia de viremia de VHC a nivel mundial. Elaboración propia a partir de M. P. Manns et al. [16]

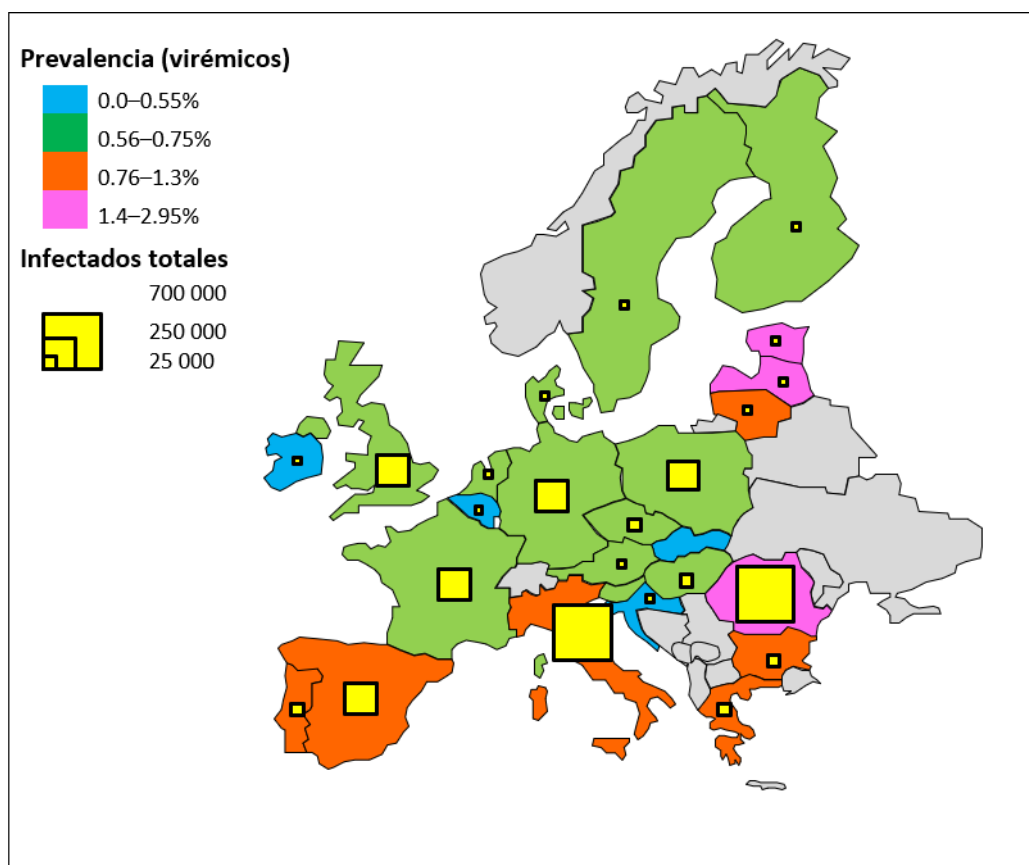
La distribución por edad varía en función de la vía de transmisión. En países donde es predominante el contagio a través del consumo de drogas, tales como Reino Unido,

Finlandia y República Checa, el pico de mayor incidencia se observa en torno a los 30-40 años; mientras que cuando la fuente principal es el contacto con actividades médicas, el pico de incidencia se desplaza a edades mayores (>50-60 años) [64], [65].

#### 4.5.1. Prevalencia en Europa

En 2017 se estimó que la prevalencia de viremia por VHC en Europa ascendió al 0,64% (aproximadamente 3.238.000 personas). De ellas, sólo un 36,4% fue diagnosticado (1.180.000 personas) y sólo a unas 150.000 (4,6% del total de personas infectadas, 12,7% de las diagnosticadas) habrían sido tratadas en 2015 [65]. La proporción media de paciente diagnosticados en la Unión Europea se situó en el 41.2%.

En Europa, el 80% de las infecciones virémicas se sitúan en 9 países: Italia, Rumanía, España, Alemania, Francia, Reino Unido, Polonia, Grecia y Bulgaria, presentando 60% de estos pacientes una media de edad de 52 años (**Figura 7**).



**Figura 7.** Prevalencia de infección virémica por VHC en Europa. Elaboración propia a partir de H. Razavi et al. [65].



Los grupos con mayor prevalencia de infección resultaron ser migrantes nacidos en área endémicas, el colectivo GBHSH, usuarios de drogas inyectadas (UDIs), y personas en prisión[66][66]. A pesar de ello, los últimos datos publicados del ECDC reflejan un descenso en las nuevas infecciones de VHC en la Unión Europea [67].

#### **4.5.2. Prevalencia en España.**

De acuerdo con los resultados el reciente estudio de seroprevalencia llevado a cabo en nuestro país [37], la prevalencia ponderada de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en la población de 20 a 80 años ascendió al 0,85% y la prevalencia ponderada de infección activa resultó del 0,22%. Cabe destacar que es muy inferior a la calculada en estudios previos de los años 90, cuando la prevalencia de anticuerpos se situaba entre el 1% y 2,6% y la de la infección activa entre el 1,2% y 1,9% [56]. Este descenso probablemente sea consecuencia del aumento de la tasa de tratamiento en los últimos años [68].

La prevalencia de anticuerpos aumentó con la edad, siendo máxima (1,63%) entre los 70 y 80 años. La prevalencia de infección activa también aumentó con la edad, resultando máxima (0,50%) en el grupo de 50 a 59 años. Curiosamente, no se identificó ningún caso de infección activa en menores de 30 años (nacidos después de 1987).

La estratificación por sexo entre los 30 y 70 años mostró un aumento en hombres respecto a mujeres, tanto de la seroprevalencia (1,24% vs. 0,46%, respectivamente), como de la infección activa (0,35% vs. 0,08%, respectivamente), observándose la mayor diferencia en el grupo de los 50 años (3% vs. 0,14%) y de los 60 años (1,43% vs. 0,27%). La prevalencia de infección activa estratificada por sexo y grupos de edad también resultó más elevada en hombres de 50 a 59 años (0,86%) y de 60 a 69 años (0,72%). El ser migrante y el tener un nivel socioeconómico y educativo más bajo también fue un factor de riesgo.

En cuanto a las vías de transmisión, la prevalencia resultó mayor en grupos de mayor exposición a factores de riesgo [59], llegando hasta el 63% de seroprevalencia en personas que habían usado drogas por vía inyectada el año anterior [69]. Entre los infectados por VIH, la prevalencia de infección activa se situaba en 2018 en torno al 5% y ha marcado una tendencia descendente desde la introducción de los AADs [59].

#### **4.6. Historia natural de la infección por VHC. Formas clínicas.**

##### **4.6.1. Infección aguda.**

La infección aguda por VHC ocurre entre 15 y 160 días de la exposición [38] y resulta asintomática en un 80% de los pacientes, evolucionando de manera fulminante en raras ocasiones [70]. Los síntomas pueden aparecer en torno a las 2-12 semanas de la exposición. La infección aguda suele ser leve e inespecífica, y sólo se presenta en forma icterica en un 20-25% de los casos. La clínica más habitual consiste en fatiga, mialgias y artralgias, febrícula, náuseas y vómitos, dolor/molestias en hipocondrio derecho. La elevación de transaminasas, señal de la necrosis hepática, se inicia a las 2-8 semanas de la exposición, llegando niveles en torno a las 400-1000 UI/L [71], [72]. Las formas sintomáticas suelen alcanzar niveles más altos de transaminasas que las asintomáticas [73].

El ARN del VHC se detecta en sangre entre los 2 y 14 días tras la infección y aumenta rápidamente hasta una fase de meseta entre  $10^5$  y  $10^7$  UI/mL, que coincide con el pico de transaminasas y la aparición de síntomas. Tras esta etapa de meseta los niveles de ARN-VHC descenderán y se resolverá la infección o persistirán elevados en las infecciones persistentes.

Aproximadamente un 30% de los pacientes con VHC aguda (15-45%) resolverán la infección [74], pero en el resto cronificará. La persistencia o no de la infección dependerá de la interacción de factores del huésped y del virus [75], tales como la edad (<35 años), el desarrollo de síntomas (aclaran más frecuentemente los sintomáticos)[76], sexo [77], existencia de anticuerpos neutralizantes [71], [72] y factores genéticos, destacando el polimorfismo del gen de IL28B [78].

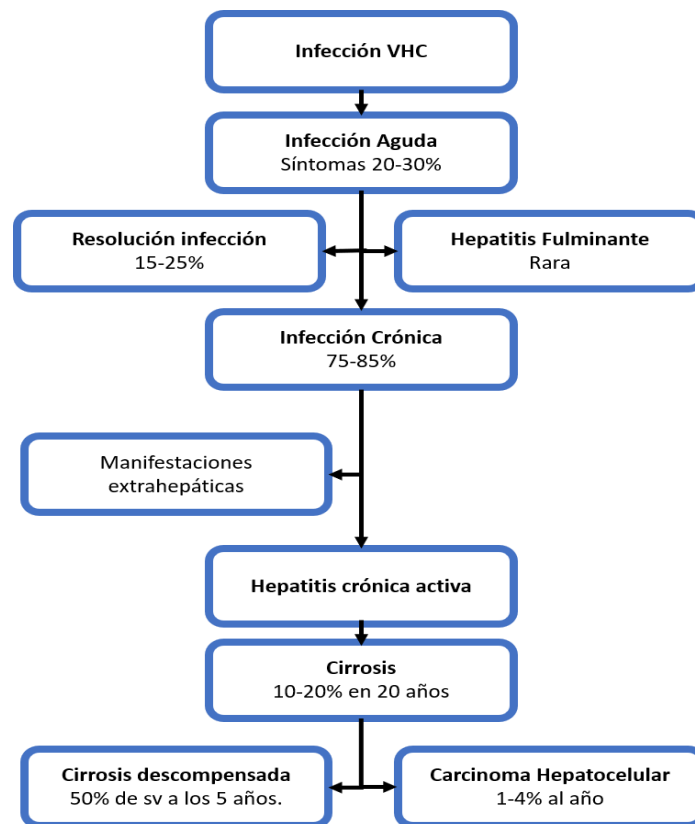
La resolución de la infección aguda no confiere inmunidad frente a nuevas infecciones por VHC, tal como se ha comprobado en determinadas poblaciones con mayor riesgo (UDIs, GBHSH). Estas reinfecciones pueden aclararse como la primera vez pero algunas pueden cronificar [79].

##### **4.6.2. Infección crónica.**

Aproximadamente un 70% (55–85%) de los pacientes cronifica la infección aumentando el riesgo de desarrollar cirrosis hepática en el 10 y el 20% de estos individuos [76]. Se

denomina infección crónica por Hepatitis C cuando se detecta ARN-VHC en sangre más de 6 meses después de la exposición. La hepatitis C crónica puede evolucionar a fibrosis, cirrosis, enfermedad hepática terminal y carcinoma hepatocelular (CHC). Durante la fase crónica de la infección, la mayor parte de los pacientes permanecen asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos como fatiga, mialgias y artralgias. Las enzimas hepáticas pueden estar elevadas o normales.

La infección crónica evoluciona lentamente con poca afectación hepática en los primeros 10-15 años de infección [72], [80] (**Figura 8**).



**Figura 8.** Historia natural de la infección por VHC. Creación propia desde L. Chen et al. [71]

Se estima que un 20-30% de los pacientes con hepatitis C crónica progresan a cirrosis en los siguientes 10 a 20 años de infección (**Figura 8**), aunque esto puede variar según el origen de los datos que utilizemos; si se basan en donantes de sangre puede ser tan bajo como el 4% y son datos de transfusiones se estima alrededor del 30% [17, 40, 75]. Además, factores como la edad, el consumo de alcohol, el género, la raza, la obesidad, la resistencia a la insulina/diabetes, los factores genéticos y factores virales pueden modificar el avance de la fibrosis [71], [81], [82].

#### **4.6.3. Complicaciones de la infección crónica.**

##### **4.6.3.1. Cirrosis y Cirrosis Descompensada.**

La cirrosis es la culminación del proceso de fibrosis, con la desestructuración del tejido hepático, formación de septos fibrosos y nódulos de regeneración. Clínicamente se diferencian en:

- **Cirrosis compensada**, que suele ser asintomática.
- **Cirrosis descompensada o enfermedad hepática terminal (*End stage liver disease: ESLD*)**, en la que aparecen síntomas derivados del desarrollo de hipertensión portal e insuficiencia hepática: ascitis, sangrado gastrointestinal por varices gastroesofágicas, síndrome hepatorenal y encefalopatía hepática.

El riesgo acumulado de descompensación es del 5% al año y del 30% a los 10 años del diagnóstico de cirrosis [83], mientras que el riesgo de muerte y carcinoma hepatocelular en pacientes cirróticos es de un 4% al año [84]. Se estima que la supervivencia a 5 años en pacientes con cirrosis descompensada es del 50% [85].

##### **4.6.3.2. Carcinoma hepatocelular.**

Entre el 1 y el 3% de los infectados crónicamente por VHC desarrollarán un CHC tras 30 años de infección [79]. Una vez desarrollada la cirrosis, el riesgo de CHC se eleva al 2-4% anual. Prácticamente, la totalidad de los CHC asociados a VHC se producen en pacientes con cirrosis. Factores como la edad (> 55 años), consumo moderado de alcohol, sexo (masculino) y mayor rigidez en elastografía hepática (fibroscan) se han asociado a tener un mayor riesgo de CHC.

##### **4.6.4. Manifestaciones extrahepáticas.**

Pueden aparecer hasta en un 74% de los pacientes con hepatitis C crónica, afectando a casi prácticamente cualquier órgano y sistema. El mecanismo por el que aparecen las manifestaciones extrahepáticas en la infección por VHC es probablemente multifactorial, pudiendo incluir efectos endocrinos, la replicación de virus en células extrahepáticas o el aumento de la actividad inmune que generaría efectos sistémicos [86]. Entre las manifestaciones extrahepáticas destacan la crioglobulinemia mixta, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la porfiria cutánea tarda, el liquen plano y el

vitíligo [87]. La infección crónica por hepatitis C también se ha asociado a enfermedad autoinmunes sistémicas como el síndrome de Sjögren o la artritis reumatoide, e incluso a procesos linfoproliferativos como los linfomas[88].

#### **4.6.5. Trasplante hepático.**

Hasta la aparición de los AADs, el trasplante hepático era el tratamiento principal de los pacientes con enfermedad hepática terminal y/o carcinoma hepatocelular. De hecho, la enfermedades hepáticas relacionadas con la hepatitis C han sido la causa más frecuente de trasplante hepático en Europa occidental en los últimos 20 años [89].

Los nuevos tratamientos con AADs han provocado un descenso de los trasplantes entre los pacientes infectados por VHC, aunque en los últimos años se observa una estabilización en torno al 20%, a expensas de CHC sobre cirrosis, a pesar de la erradicación del virus [90], [91].

#### **4.7. Tratamiento de la Hepatitis C.**

Hoy en día se considera que se debe tratar a todos los pacientes infectados con VHC. El tratamiento evita la progresión de la enfermedad y su transmisión, y tiene por tanto beneficios individuales para el paciente (menor mortalidad [92], mejor calidad de vida [93], menos manifestaciones extrahepáticas [86], menos complicaciones de la cirrosis y salir de lista de trasplante [94]) y beneficios poblacionales (descenso de nuevas infecciones y mayor acceso a trasplante hepático de otros pacientes) [68], [95].

##### **4.7.1. Tratamientos clásicos: Interferón y Ribavirina.**

Antes del descubrimiento del virus de la hepatitis C se inició el desarrollo de tratamientos para lo que entonces se llamaba “Hepatitis no A no B” (HNANB). Se realizaron ensayos con corticoides y aciclovir, sin éxito. Tras los avances obtenidos con Interferón (IFN)- $\alpha$  en hepatitis B, en 1984 se realizó el primer estudio piloto con IFN-  $\alpha$  en 10 pacientes con HNANB, en el que se apreciaron resultados rápidos y asombrosos, consiguiendo niveles normales de ALT que persistían tras terminar el tratamiento en 5 de los 10 pacientes [96]. Sin embargo, también fueron dramáticos los efectos adversos observados en la mayoría de los pacientes, lo que llevó a una reducción de la dosis en dichos sujetos. En base a este estudio, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó en

1991 el IFN- $\alpha$ 2b como tratamiento para la hepatitis C crónica. En España, ese mismo año se inicia la financiación del IFN- $\alpha$ 2b en el sistema público de salud [3] (**Tabla 2**).

En los siguientes años, según se fue ampliando el número de pacientes, se observó que aparecían efectos adversos de manera frecuente y que la tasa de respuesta viral sostenida (RVS) era pobre (6% a las 24 semanas, 13-19% a las 48 semanas). Simultáneamente, un estudio en Suecia probó la utilidad de la ribavirina, un análogo de la guanosina con actividad antiviral ya conocida. En este y otros ensayos posteriores se objetivó que la ribavirina en monoterapia solo tenía un efecto modesto y transitorio en el control del VHC [97]–[99]. Los ensayos con combinaciones de IFN- $\alpha$  y ribavirina, inicialmente en pacientes no respondedores a IFN- $\alpha$  y posteriormente en paciente no tratados previamente, mostraron una RVS superior, entre el 30% y 43% [100], [101]. Se definieron entonces diferencias en la respuesta al tratamiento según el genotipo del VHC (mejor en GT 2 y 3), carga viral (mejor si <2 millones copias/mL), edad (mejor si  $\leq 40$  años) y género (mejor en mujeres) [101]. En 1999 se probó la combinación de IFN- $\alpha$  y ribavirina como tratamiento *standard of care* para la infección crónica por VHC (**Tabla 2**).

La aparición de IFNs de acción prolongada, resultado de añadir polímeros de polietilenglicol (PEG), consiguió evitar los altibajos en la carga viral y permitieron el uso de posologías más cómodas para el paciente. Surgieron 2 IFNs distintos:

- *Peginterferón alfa-2a*: que une una molécula ramificada de PEG de 40kD, tiene una vida media de 75 horas y se administra semanalmente.
- *Peginterferón alfa-2b*: con una molécula lineal de PEG de 12kD y una vida media de 30 horas con dosificación según peso (1,5  $\mu$ g/kg/semana).

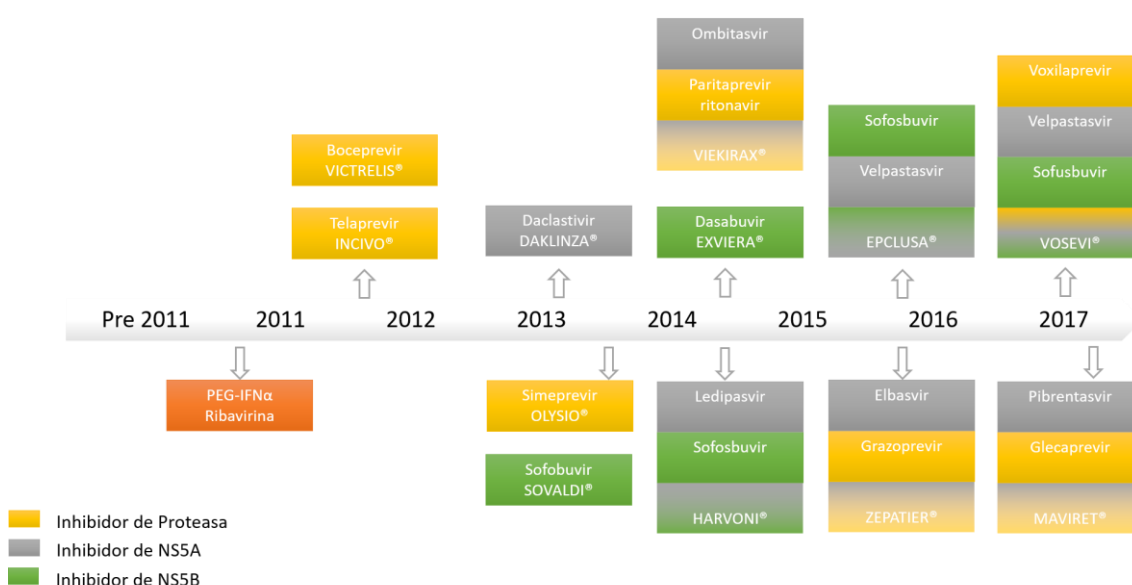
**Tabla 2.** Evolución cronológica del tratamiento frente a hepatitis C en España. Elaboración propia desde [102].

Principio activo	Nombre medicamento	Autorización comercialización	Alta financiación
Interferón alfa-2a	Roferon®	01-01-1989	01-11-1991
Ribavirina	Rebetol®	01-06-1999	25-11-1999
Peginterferón alfa-2b	Pegintron®	06-07-2000	24-04-2001
Peginterferón alfa-2a	Pegasys®	04-07-2002	09-01-2003
Ribavirina	Ribavirina EFG	07-05-2009	01-12-2009
Boceprevir	Victrelis®	27-07-2011	01-11-2011
Telaprevir	Incivo®	30-09-2011	01-01-2012
Sofosbuvir	Sovaldi®	05-03-2014	1-11-2014
Simeprevir	Olysio®	03-06-2014	1-08-2014
Daclatasvir	Daklinza®	08-09-2014	1-02-2015
Sofosbuvir + Ledipasvir	Harvoni®	15-12-2014	1-04-2015
Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir	Viekirax®	03-02-2015	1-04-2015
Dasabuvir	Exviera®	03-02-2015	1-04-2015
Elbasvir + Grazoprevir	Zepatier®	01-08-2016	01-09-2016
Sofosbuvir + Velpatasvir	Epclusa®	02-08-2016	01-04-2017
Glecaprevir + Pibrentasvir	Maviret®	03-08-2017	01-11-2017
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	Vosevi®	13-08-2017	01-11-2017

Ambos demostraron su superioridad frente a sus equivalentes no pegilados, con una RVS a 24 semanas entorno al 50%. Con el peg-interferón (peg-IFN) quedan aún más claras las diferentes respuestas según genotipo, necesitando los pacientes infectados con genotipo 1 un tratamiento más largo y mayores dosis que los infectados con genotipo 2 y 3. La terapia combinada de peg-IFN y ribavirina se convirtió entonces en el tratamiento *standard of care* y así permaneció durante 10 años. En España, el peg-IFN-alfa-2b (Pegintron®) comenzó a financiarse por el Sistema Nacional de Salud a partir de 2001 y el peg-IFN-alfa-2a (Pegasys®) en 2003 (**Tabla 2**). En los siguientes años se fue personalizando el tratamiento, ajustando la duración según respuesta o según la existencia de determinados factores como los polimorfismos genéticos en IFN-lambda 3 (antiguo IL-28B).

#### 4.7.2. Nuevos tratamientos antivirales de acción directa.

Los primeros AADs, telaprevir y boceprevir, eran inhibidores de la proteasa del VHC que se aprobaron en 2011 para uso en combinación con peg-IFN y ribavirina. La nueva pauta aumentó significativamente la RVS, pero tenía grandes limitaciones tales como eficacia sólo en pacientes genotipo 1, pauta de tratamiento complejas, no útiles en pacientes en los que no se puede usar interferón y RVS modestas en pacientes con predictores de mala respuesta [103]–[105]. Sin embargo, la aprobación de nuevos AADs a partir de 2013 permitió prescindir del interferón, consiguiendo tasas de RVS cercanas al 100% en algunos casos (**Figura 9**).



**Figura 9.** Cronología desarrollo fármacos antivirales directos en España. Elaboración propia.

El mecanismo de acción de los AADs se basa en el bloqueo de la replicación del VHC, inhibiendo de forma selectiva algunas de las proteínas no estructurales del virus. Hasta el momento, se han aprobado fármacos para 3 familias (**Tabla 3**): inhibidores de la proteasa (IP) NS3/4A, inhibidores de la proteína NS5A, inhibidores de la polimerasa NS5B (análogos de nucleósidos y no análogos de nucleósidos). Además, se encuentran en desarrollo nuevas moléculas dirigidas frente a otras regiones.

- **Inhibidores de la proteasa NS3/4A:** Se unen al centro activo de la encima y bloquean el procesamiento de la poliproteína viral y, por tanto, la replicación viral. La 1ª generación de IPs (telaprevir y boceprevir) sólo eran efectivos frente al genotipo 1 y presentaban un bajo umbral de resistencias, así como mala tolerancia. Los IPs de 2ª



y 3ª generación presentan actividad pangenotípica, son activos frente a genotipo 1 (sobre todo frente a subtipo 1b), 2 y 4, pero no son efectivos frente a genotipo 3 y se tiene poca experiencia en genotipo 5 al 7. Son fármacos más potentes que los de 1ª generación, con semividas más prolongadas que permiten simplificar las pautas, más seguros y mejor tolerados. Presentan menos interacciones farmacológicas y un umbral de resistencias más alto, pero que son cruzadas entre los distintos fármacos.

**Tabla 3.** Resumen de los fármacos antivirales de acción directa aprobados (en negrita) o en desarrollo.

<b>Inhibidores de la Proteasa</b>	<b>1ª oleada, 1ª generación</b>	<b>Telaprevir</b> <b>Boceprevir</b>
	2ª Oleada. 1ª generación	<b>Simeprevir</b> <b>Paritaprevir/r</b> Asunaprevir Vaniprevir Vedroprevir Sovaprevir
	2ª generación	<b>Grazoprevir</b> <b>Glecaprevir</b> <b>Voxilaprevir</b> Deldeprevir
<b>Inhibidores NS5A</b>	1ª generación	<b>Daclatasvir</b> <b>Ledipasvir</b> <b>Ombitasvir</b>
	2ª generación	<b>Elbasvir</b> <b>Velpatasvir</b> <b>Pibrentasvir</b> Odalasvir
<b>Inhibidores de NS5B- Análogos de nucleósidos.</b>		<b>Sofosbuvir</b> Uprifosbuvir ACH-3422 AL-335
<b>Inhibidores de NS5B no análogos.</b>	Inhibidores de la palma del domino I	<b>Dasabuvir</b>
	Inhibidores de la palma del domino I	Beclabuvir
	Inhibidores de la palma del domino II	Radalbuvir

- **Inhibidores de la proteína NS5A:** Se unen al dominio 1 de la NS5A y bloquean su capacidad reguladora de la replicación viral, además de impedir el ensamblaje y la liberación de las partículas virales. En general, son pangenotípicos, aunque hay algunos de primera generación con poca actividad frente a genotipo 3. Son fármacos

potentes y tolerados que se pueden administrar una sola vez al día. Además, presentan menos interacciones farmacológicas que otros IPs y el umbral de desarrollo de resistencias es moderado.

- **Inhibidores de la polimerasa NS5B:** Se clasifican en:
  - **Análogos de nucleósidos:** Actúan como falsos sustratos para la polimerasa, bloqueando la replicación viral al incorporarse en el ARN viral sintetizado. En general, son fármacos pangenotípicos, potentes, con alto umbral de resistencia, posología sencilla, bien tolerados por escasos efectos secundarios, y pocas interacciones farmacológicas.
  - **No análogos de nucleósidos:** Se une a uno de los 4 sitios alostéricos de la enzima, modificando su conformación, bloqueando su capacidad catalítica. También son seguros y bien tolerados, pero su potencia es baja, solo tienen actividad frente a genotipo 1 y su umbral de resistencia es bajo.

Desde la aprobación del Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud [105] en 2015 y hasta mayo de 2019, 130.000 pacientes han recibido tratamiento con AAD en nuestro país, lo que representa la práctica totalidad de los pacientes diagnosticados y en seguimiento, con una efectividad del 95,52% [68].

#### **4.7.3. Impacto clínico del tratamiento con AAD.**

Múltiples estudios confirman que es excepcional la aparición de un rebote virológico tras alcanzar la RVS. En las guías actuales de tratamiento, se recomienda el alta médica en pacientes con RVS, sin fibrosis o con fibrosis moderada (F0, F1 y F2), y sin factores de riesgo [106].

En pacientes con fibrosis avanzada (F3-4), alcanzar la RVS disminuye, pero no anula, el riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular. Este riesgo es más elevado cuanto mayor sea el grado de fibrosis (cirrosis). En pacientes con cirrosis compensada, la RVS se asocia con una mejoría de la hipertensión portal en algunos pacientes, y en pacientes con cirrosis descompensada se demuestra una mejoría de la función hepática en más el 60% de los sujetos, sacando de lista de trasplante hepático a un 10-25% de ellos. No está claro si en estos pacientes existe un momento a partir del cual la RVS ya no supone una mejoría en la función hepática. Son factores desfavorables la edad avanzada (>65 años),

el género masculino, elevación de alfa-fetoproteína, la cirrosis avanzada, la hipoalbuminemia o la hiponatremia [107].

#### **4.7.4. Tratamiento de la hepatitis C aguda.**

Como se ha indicado anteriormente, la probabilidad de resolución espontánea de la Hepatitis C aguda es del 15-45%, por esto y por la baja RVS de los tratamientos tradicionales con ribavirina e interferón, tradicionalmente no se han tratado las hepatitis agudas de inicio. Se han vigilado y tratado en caso de cronificarse.

Con la llegada de los nuevos tratamiento, la situación cambia y se valora la posibilidad de tratar a todos los pacientes [108] para eliminar el riesgo de contagio, minimizar la sintomatología y eliminar la necesidad de seguimiento, y como un paso más hacia la eliminación de la VHC [68]. En España, las guías de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) recomiendan tratar a todos los pacientes con hepatitis aguda y solo esperar en aquellos con 3 o más factores de riesgo favorables (edad  $\leq 35$  años, bilirrubina  $\geq 6$  mg/dL y descenso de la carga viral de 1 logaritmo en la semana 4) [109].

#### **4.8. Impacto económico de la infección por VHC**

El manejo de los pacientes con hepatitis C supone un gasto muy elevado para los sistemas nacionales de salud, sobre todo los pacientes en estadios avanzados donde el gasto por paciente se dispara [110]–[112]. Un estudio retrospectivo realizado en Francia en 2012 estimaba el gasto anual en 61 millones de euros, de los cuales un 21% están relacionados con el manejo de la enfermedad hepática terminal, un 26,4% destinado al manejo de CHC y un 32,5% en cuidados post-trasplante hepático [113].

Además de los gastos estrictamente sanitarios, la hepatitis C crónica implica grandes gastos sociales, en forma de pérdida de la productividad por mortalidad prematura, absentismo y presentismo laboral [93]. Estudios epidemiológicos y modelos matemáticos mostraron una tendencia a aumentar en los siguientes años [114], [115].

Las nuevas terapias con AADs han provocado un descenso en la incidencia de hepatitis C crónica, así como la mortalidad global por hepatitis C. El tratamiento precoz [116] a todos los pacientes infectados por VHC, y no solo a aquellos con enfermedad hepática,

resulta coste-efectivo [89, 111, 112] y potencialmente ahorraría costes, posibilitando la eliminación de la infección por hepatitis C [14].

#### **4.9. Sepsis: Relación con la infección por el virus de la Hepatitis C.**

##### **4.9.1. Definición de sepsis y shock séptico.**

Actualmente, la sepsis se define como aquella disfunción orgánica que amenaza la vida causada por una respuesta inadecuada a una infección [119]. En la sepsis se produce una activación temprana de mediadores pro y antiinflamatorios que dañan los propios órganos y tejidos del paciente, provocando alteraciones no inmunológicas (cardiovascular, neuronal, hormonal, metabólica y de coagulación). Shock séptico es una sepsis con anomalías circulatorias y celulares/metabólicas que pueden comprometer la vida del paciente [119].

##### **4.9.2. Factores de riesgo para el desarrollo de sepsis**

Los factores de riesgo de sepsis clasifican en factores de riesgo de infección y factores de riesgo de desarrollo de disfunción orgánica, siendo estos últimos mucho menos conocidos. Para el desarrollo de esta memoria nos centraremos en los primeros [120].

La diabetes, la infección por HIV, el cáncer o el uso de fármacos inmunosupresiones condicionan un aumento en el riesgo de sepsis debido a alteración de la respuesta inmune [121]–[124]. De hecho, se han descrito comorbilidades en más de la mitad de los casos de sepsis, fundamentalmente enfermedades respiratorias crónicas, cáncer, diabetes, hipertensión e insuficiencia cardiaca congestiva[123]. La edad también influye en el desarrollo de sepsis, siendo su incidencia mayor en los lactantes y los ancianos, en los que la incidencia va aumentando con la edad, sobre todo a partir de los 65 años [125].

Se ha descrito una mayor incidencia en hombres que en mujeres, pero no está claro si es debido a una mayor prevalencia de comorbilidades/mayor incidencia de infecciones respiratorias en hombres o por algún tipo de protección de origen hormonal en mujeres [126]–[128]. Cuando se ajusta por edad, los hombres presentan una incidencia similar a mujeres 5 años mayores [123], [126].

En Estados Unidos se ha descrito una incidencia 2 veces mayor en la raza negra [129], por una probable asociación de una predisposición genética a determinadas patologías favorecedoras de sepsis [130], [131], un menor nivel socioeconómico y una mayor dificultad para acceder a los servicios sanitarios [132], [133].

Existen además factores genéticos que parecen aumentar la susceptibilidad a la sepsis, polimorfismos en genes relacionados con el sistema inmune innato [120] o la fibrinolisis [124]. Algunos estudios sugieren que los factores genéticos tendrían mucho mayor peso que los factores cardiovasculares [134].

La mayor incidencia de la sepsis (y mayor mortalidad) en los meses más fríos da a entender que determinados factores ambientales también podrían modificar el riesgo de desarrollar sepsis[135]. Así las infecciones respiratorias son más frecuentes en los meses fríos y las infecciones genitourinarias en verano [120].

#### **4.9.3. Etiología microbiológica de la sepsis.**

La etiología microbiológica sólo se llega a determinar en un tercio de los casos, este porcentaje aumenta a mayor severidad de la infección y además ha ido cambiando con los años [136], [137].

Clásicamente se consideraba que los gérmenes gram negativos eran los causantes de la sepsis, que era una respuesta a las endotoxinas de este tipo de bacterias [138]. A principio de siglo, trabajos realizados en Estados Unidos y Francia informaron de un cambio hacia los Gram-positivos como principales agentes causales de la sepsis [126], [139]. Este cambio se ha relacionado con el aumento de los procedimientos invasivos y las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria [140]. En estudios posteriores realizados en Europa y en nuestro país, se vuelve a encontrar un predominio de las bacterias Gram-negativas [141], [142] las cuales se han asociado a una mayor mortalidad comparado con los Gram-positivos [143].

En pacientes mayores de 65 años predominan los Gram-negativos, siendo *E. coli* el más frecuente y siendo el tracto urinario la fuente de infección más habitual. En pacientes jóvenes sin embargo, predomina el *S. aureus* en bacteriemias adquiridas en la comunidad [144].

En los últimos años se ha observado también un aumento de los gérmenes multirresistentes [145], [146] así como de hongos [136], que se ha relacionado con el uso de antibiótico de amplio espectro durante periodos prolongados en los pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

Resulta interesante destacar que los gérmenes predominantes, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas sp*, *E.coli* y hongos, se mantienen estables [138, 141–143].

#### **4.9.4. Origen de la infección.**

La mayoría de los casos de sepsis tiene un origen nosocomial y se producen en pacientes previamente ingresados por otras patologías [150].

El pulmón es el principal origen de infección en sepsis grave y shock séptico [121], [136], seguido por abdomen, tracto urinario, tejidos blandos y bacteriemias primarias [121], [122], [145]. Hay que destacar, que no se ha asociado una mayor mortalidad relacionada con el lugar de la infección [151].

El origen de la sepsis varía según el género, siendo la infección urinaria el más frecuentes en mujeres y el foco respiratorio en hombres [134], [138].

#### **4.9.5. Epidemiología de la sepsis en el mundo.**

La sepsis supone una importante carga social y económica a nivel global [152], afecta a millones de personas en el mundo cada año y es la principal causa de muerte entre los enfermos críticos. En general, se considera que un 2% de las hospitalizaciones en los países desarrollados implica sepsis [119].

La epidemiología real de la sepsis se conoce sólo parcialmente. Apenas existen estudios poblacionales prospectivos y los que hay se basan en altas hospitalarias que no siempre utilizan las definiciones de consenso. Además, según los criterios utilizados para definirla (Martin [126], Angus [123], Dombrovskiy [128] y/o uso del código sepsis/septicemia o la necesidad de la existencia de un hemocultivo positivo [153]) la incidencia oscila entre 51 y 430 casos de sepsis por 100.000 habitantes [123], [154]–[156].

La incidencia mundial de la sepsis fue estimada por Rudd et al. [157] en unos 48.9 millones de episodios y unos 11 millones de muertes anuales. Datos mucho mayores a

los publicados anteriormente [158], que carecían de datos precisos de incidencia en países en vías de desarrollo [159]. La incidencia de sepsis varía según la zona del mundo, con cifras entre 149 casos por 100.000 habitantes en Noruega [160] hasta 300 casos/100.000 habitantes en Estados Unidos [123] y también varía en las distintas UCIs, destacando un 11,8 % en Australia y Nueva Zelanda [161], un 14,6% en Francia [162], un 27,1% en Reino Unido en 2003 [162], un 30% en Europa [149] y un 4,3% en Japón [163].

Durante los últimos años se ha encontrado en distintos países un aumento significativo de la incidencia de sepsis [120], [124], [126], [164], [165] y se espera que siga aumentando debido al envejecimiento de la población, al aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas, a un mayor uso de terapias inmunosupresoras, trasplantes, quimioterapia y procedimientos invasivos [120], a la extensión de las resistencias bacterianas así como un mejor reconocimiento y codificación de la sepsis [166].

#### **4.9.6. Mortalidad de la sepsis.**

La sepsis severa supone hasta el 30% de los ingresos en la UCI y es la principal causa de muerte en UCI no cardíaca [167]. La edad avanzada, la existencia de comorbilidades subyacentes y el número de órganos/sistemas afectados se consideran factores implicados en una mayor mortalidad.

Durante los últimos años se ha descrito un aumento significativo de la incidencia de sepsis con un ascenso en el número total de muertes derivadas [124], [126], [164], [165], si bien se muestra un descenso en las tasas de mortalidad intrahospitalaria [128] por los avances en los tratamientos de soporte en las unidades de críticos [168], como el desarrollo de protocolos de tratamiento [169] o modificaciones en la ventilación mecánica.

#### **4.9.7. Impacto económico de la sepsis**

Los costes de manejo de la sepsis son muy elevados. Se estima que alcanzan unos 16.000 y 25.000 millones de dólares al año en Estados Unidos [123], [170] y va en aumento, por gastos fijos crecientes, debidos fundamentalmente al gasto en personal [152], [171] y por el elevado coste asociado a nuevos fármacos. En conjunto, estos dos fenómenos conducen a un impacto económico significativo que contribuye a aumentar la presión sobre los presupuestos sanitarios nacionales e internacionales [152]. Sin embargo, los

gastos de la sepsis van más allá de los meros gastos médicos. Los gastos indirectos se engloban en forma de pérdida de productividad por absentismo laboral, jubilación anticipada y muerte precoz [152].

#### **4.9.8. Sepsis en España**

Los estudios recientes sitúan la incidencia de sepsis en España en 87 casos por 100.000 habitantes y año, suponiendo un 1,1% de los ingresos totales a nivel nacional y con una letalidad entorno al 40% [141]. Existe un aumento en la incidencia de sepsis en los últimos años [172], al igual que ocurre en otros países, y se achaca a los mismos factores: mejor reconocimiento y codificación de la sepsis, envejecimiento de la población, así como aumento de los tratamientos invasivos e inmunosupresores.

Epidemiológicamente, España no difiere de lo que se encuentra en otros países de su entorno. La sepsis es más frecuente en hombre que en mujeres y la sufren, además, a menor edad. La mayor parte de los casos se producen en individuos mayores de 65 años y un alto porcentaje presenta comorbilidades, fundamentalmente cáncer no metastásico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica [141], [148], [173]–[175].

De acuerdo con lo descrito a nivel europeo en los últimos años, en España predominan los gérmenes gramnegativos (*Escherichia coli* y *Klebsiella sp.*), seguidos de los grampositivos (*Streptococcus sp.* y *Staphylococcus sp.*) y los hongos (*Cándida sp.*) como principales causantes de sepsis [141], [148], [174], [176].

La mortalidad global, que había aumentado desde principios de siglo, ascendió hasta 45.3 casos por 100.000 habitantes en 2011 [141]. Por otro lado, la tasa de letalidad intrahospitalaria se sitúa en torno al 40% [141], [174], [177] y el riesgo de muerte es mayor en hombres, mayor edad y si existen comorbilidades. La gravedad y el número de disfunciones orgánicas, contrariamente a la mortalidad global, ha descendido en los últimos años como se describe en otros países [170], [178]. Este descenso se atribuye al funcionamiento de las medidas para mejorar el manejo de la sepsis [179].

El impacto económico de la sepsis no es nada despreciable en nuestro país. Se estima que el gasto medio por pacientes/día se encuentra en torno a los 9000 euros/día y ha aumentado desde el año 2000. Este aumento se ha observado también en el gasto total



anual por hospitalizaciones por sepsis en España, que se sitúa alrededor de 2500 millones de euros anuales [172].

#### **4.9.9. Impacto de la infección por el virus C en el desarrollo de sepsis**

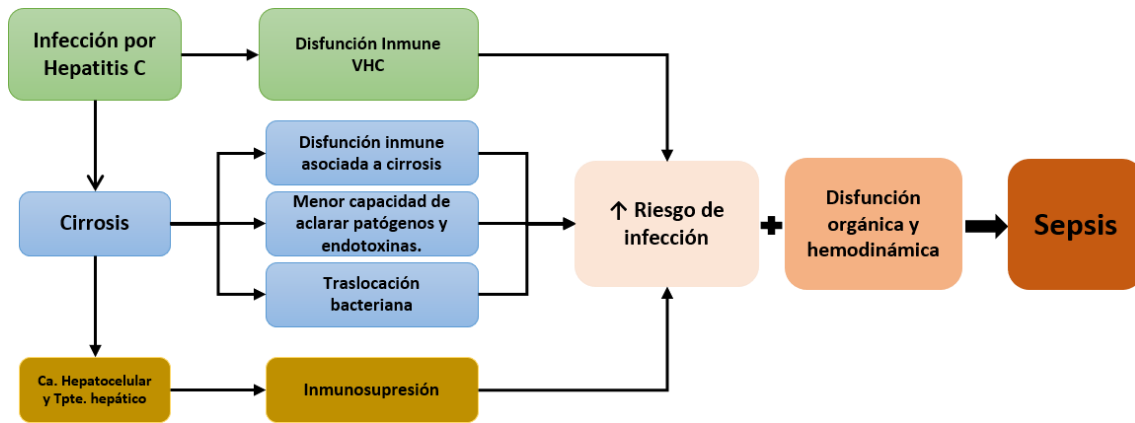
La infección por VHC predispone a otras enfermedades infecciosas con las que comparten vía de transmisión, como el VIH o la Hepatitis B. La cirrosis se asocia con disfunción del sistema inmune de forma intrínseca [180] además de la asociada a de los tratamientos en los casos del carcinoma hepatocelular o el trasplante hepático [1].

El desarrollo de cirrosis, independiente de su causa, conlleva una serie alteraciones inmunes inespecíficas, defectos en la función de neutrófilos y macrófagos y elevación de niveles de citoquinas pro-inflamatorias [181], [182], que asociado a traslocación bacteriana y una menor capacidad de aclarar patógenos y endotoxinas de la circulación asociadas, van a producir un estado de inmuno-paralisis, que puede llegar a suponer hasta un 30% de la mortalidad en este tipo de pacientes [183].

Además, tras el desarrollo de la infección, la excesiva respuesta proinflamatoria asociada a la disfunción hemodinámica que aparece en la cirrosis puede favorecer el desarrollo de sepsis [184]. Aquellos pacientes cuya cirrosis esté descompensada presentan aún mayor riesgo de desarrollar sepsis [173].

La propia infección por el VHC, incluso sin haber desarrollado cirrosis, puede provocar disfunción inmune relacionada con una depresión de la capacidad fagocítica y lítica de los neutrófilos y monocitos, una reducción del número global de linfocitos, linfocitos CD8 y células NK [182], así como el aumento de las células T reguladoras [185] entre otras (**Figura 10**).

Todo ello supondría un aumento del riesgo de ingreso por infecciones a nivel general y de algunas en particular como la sepsis, las infecciones de vías respiratorias inferiores (por tuberculosis [186] y neumococo [187]), infecciones del tracto urinario [184] y bacteriemia por *Staphylococcus aureus* [187], así como de infecciones relacionadas con procedimientos como tunelización de catéteres o hemodiálisis.



**Figura 10.** Fisiopatología de la sepsis en la infección crónica por hepatitis C.

Este aumento del riesgo en pacientes VHC no cirróticos sería independiente de su nivel de transaminasas, ingesta de alcohol y sexo, aunque sí dependería de la edad, presentando mayor riesgo personas mayores de 50 años.

El tratamiento con peg-IFN/Ribavirina puede provocar una disminución en el riesgo de hospitalización y mortalidad relacionado con infecciones (sepsis, infecciones de vías respiratorias bajas, infecciones urinarias, de piel y tejidos blandos) [184] y es esperable que ocurra lo mismo con los nuevos tratamientos AADs [188].

## *Hipótesis y objetivos*

---



## 5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 5.1. Hipótesis.

A partir de datos de altas hospitalarias recogidos en el Conjunto Mínimo Básico de Datos de las Altas Hospitalarias (CMDB) del Sistema Nacional de Salud (Ministerio de Sanidad y Política Social de España) podemos conocer la carga de enfermedad intrahospitalaria por infección crónica por hepatitis C y de la sepsis en estos pacientes con hepatitis C, así como la mortalidad, impacto económico y su evolución en el tiempo en España. Además, se podría valorar el impacto de los nuevos tratamientos sobre las variables desenlace analizadas.

### 5.2. Objetivos.

#### **5.2.1. Tendencias epidemiológicas de la hepatitis C crónica (2000-2015).**

1. Analizar la tendencia epidemiológica de los ingresos hospitalarios relacionados con la hepatitis C crónica y de su tasa de muerte intrahospitalaria en España durante el siglo XXI (2000-2015) de acuerdo a su estadio clínico (cirrosis compensada, enfermedad hepática terminal, carcinoma hepatocelular y trasplante).
2. Evaluar el impacto de la edad (<50 años vs, >=50 años) y el género (hombre vs. mujer) sobre la tendencia epidemiológica de los ingresos hospitalarios relacionados con la hepatitis C crónica y de su tasa de muerte intrahospitalaria en España durante el siglo XXI (2000-2015) de acuerdo a su estadio clínico (cirrosis compensada, enfermedad hepática terminal, carcinoma hepatocelular y trasplante).
3. Analizar el impacto económico de la hepatitis C crónica en el Sistema Nacional de Salud y estudiar su evolución en España durante el siglo XXI (2000-2015) de acuerdo a su estadio clínico (cirrosis compensada, enfermedad hepática terminal, carcinoma hepatocelular y trasplante).

#### **5.2.2. Tendencia epidemiológica de la sepsis en pacientes con ingresos hospitalarios por hepatitis C en España (2000-2015).**

1. Analizar la tendencia epidemiológica de los ingresos hospitalarios relacionados con sepsis en pacientes con hepatitis C crónica, así como su tasa de muerte intrahospitalaria, en España durante el siglo XXI (2000-2015).

**2.** Analizar el impacto económico de la sepsis entre los pacientes con hepatitis C crónica en el Sistema Nacional de Salud y estudiar su evolución en España durante el siglo XXI (2000-2015).

## *Sujetos de estudio y métodos*

---





## **6. SUJETOS DE ESTUDIO Y MÉTODOS.**

### **6.1. Población de estudio.**

Se seleccionaron pacientes adultos (>18 años) infectados crónicamente por el virus de la hepatitis C, que presentan al menos una hospitalización en un hospital español entre el día 01 de enero de 2000 y el día 31 de diciembre de 2015, y que están registrados en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de las Altas Hospitalarias.

### **6.2. Datos generales.**

Desde principios de los años 90 del siglo pasado, los hospitales españoles recopilan, por normativa ministerial, el denominado Registro de Actividad de Atención Especializada (RAE-CMBD) de cada paciente atendido en cada hospital del país, especialmente los de carácter público. Dicho conjunto de datos fue aprobado para los hospitales del Sistema Nacional de Salud en diciembre de 1987 por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud [189] y su cumplimentación se hizo obligatoria en 1992. El CMDDB reúne de manera normalizada información relativa a las características del paciente (edad, sexo y lugar de residencia), al episodio de hospitalización (centro, fecha y tipo de ingreso, fecha y circunstancias de alta, financiación y servicio al alta), a los diagnósticos principal y secundarios, y a los procedimientos realizados durante su hospitalización [190].

El CMDDB cubre el 92% de las altas de los hospitales españoles, de los cuales, el 84,14% procede de hospitales de la red del Sistema Nacional de Salud y el 15,86% de centros privados [191].

Los diagnósticos y los procedimientos recogidos se codifican siguiendo la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), en su modificación clínica 9ª Revisión (CIE-9-MC). La CIE fue publicada por primera vez en 1977 por la OMS para clasificar enfermedades y procesos asistenciales, y así poder estimaciones de morbi-mortalidad. Se ha ido renovando en sucesivas ocasiones hasta la CIE-10, a la que actualmente se está adaptando nuestro sistema sanitario. Los códigos de la CIE constituyen las entradas de información básicas para poder agrupar distintos contactos asistenciales o pacientes en diversos sistemas de clasificación de pacientes como, por ejemplo, los Grupos

relacionados de diagnóstico (GRDs) que nos permitirán calcular el gasto. En este trabajo, utilizamos los de la CIE-9-MC [192], que eran los vigentes durante el periodo de estudio.

El episodio índice se define como el primer registro de un paciente en el conjunto de altas hospitalarias. Cada paciente es identificado por un número de historia clínica único en cada hospital cada año. Los datos en el CMBD son anónimos y, por lo tanto, es imposible determinar si el mismo paciente fue hospitalizado en más de una ocasión en diferentes años. Además, en el CMBD es imposible identificar el ingreso de una misma persona en diferentes hospitales. Los reingresos que se produjeron en el mismo hospital en el mismo año fueron excluidos de este estudio y solo se tuvo en cuenta el primer ingreso del año.

En la primera parte de nuestro estudio, aquella dedicada a la epidemiología de la infección crónica por hepatitis C, seleccionamos los códigos CIE-9CM usados para el diagnóstico de hepatitis C crónica y excluimos aquellos pacientes con hepatitis B (**Tabla 4**). Además, utilizamos los códigos que definen el estadio clínico de la infección y aquellos de las comorbilidades, patologías que pueden modificar el estado de salud, coinfecciones virales y abuso de sustancias (**Tabla 4**).

**Tabla 4** Resumen de los códigos de CIE-9-MC utilizados para de diagnóstico de infección crónica por VHC y los diferentes estadios clínicos.

#### 1. Códigos de diagnóstico de infección crónica por hepatitis C.

Descripción	Código CIE-9-MC
Hepatitis C crónica con coma hepático	070.44
Hepatitis C crónica sin coma hepático	070.54
Portador de Hepatitis C	V02.62
Hepatitis C no especificada sin coma hepático	070.70
Hepatitis C no especificada con coma hepático	070.71

#### 2. Cirrosis Compensada (CC).

Descripción	Código CIE-9-MC
Cirrosis hepática alcohólica	571.2
Cirrosis hepática no alcohólica	571.5

#### 3. Enfermedad hepática terminal. (ESLD)

Descripción	Código CIE-9-MC
Encefalopatía hepática	572.2
Hipertensión venosa portal	572.3
Síndrome hepatorenal	572.4
Varices esofágicas con /sin sangrado	456.0 – 456.21

Otras hemorragias gastrointestinales (seleccionadas)	530.7, 530.82, 578.9
Ascitis (maligna y otras)	789.5
Peritonitis bacteriana espontánea.	567.23
Otras secuelas de enfermedad hepática crónica.	572.8
Drenaje abdominal percutáneo.	54.9
Ligadura de varices esofágicas.	42.91
Ligadura de varices gástrica.	44.91
Inserción de tubo de Sengstaken.	96.06
Otras alteraciones hepáticas.	573

#### 4. Carcinoma Hepatocelular (CHC)

Descripción	Código CIE-9-MC
Neoplasia maligna del hígado y los conductos biliares intrahepáticos.	155.x
Neoplasia maligna del hígado, primaria.	155.0
Neoplasia maligna de los conductos biliares intrahepáticos	155.1
Neoplasia maligna del hígado, no especificada como primaria o secundaria.	155.2

#### 5. Trasplante hepático. (TH)

Descripción	Código CIE-9-MC
Complicaciones de un hígado trasplantado.	996.82
Hígado reemplazado por un trasplante.	V42.7
Trasplante hepático (auxiliar/otro)	50.51, 50.59

#### 6. Comorbilidades.

Descripción	Código CIE-9-MC
Infarto de miocardio.	410, 412
Endocarditis	421.0, 421.1, 421.9
Insuficiencia cardíaca congestiva.	398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93, 425.4, 425.5, 425.7, 425.8, 425.9, 428
Enfermedad vascular periférica.	093.0, 437.3, 440, 441, 443.1, 443.2, 443.8, 443.9, 447.1, 557.1, 557.9, V434
Enfermedad Cerebrovascular.	362.34, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438
Enfermedad Pulmonar crónica.	416.8, 416.9, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 5064, 508.1, 508.8

Enfermedad del tejido conectivo/enfermedad reumática.	446.5, 710.0, 710.1, 710.2, 710.3, 710.4, 714.0, 714.1, 714.2, 714.8, 725
Enfermedad hepática leve.	070.22, 070.23, 070.32, 070.33, 070.44, 070.54, 070.6, 070.9, 570, 571, 573.3, 573.4, 573.8, 573.9, V427
Enfermedad hepática moderada/grave.	456.0, 456.1, 456.2, 572.2, 572.3, 572.4, 572.8
Diabetes sin complicaciones.	250.0, 250.1, 250.2, 250.3, 250.8, 250.9
Diabetes con complicaciones.	250.4, 250.5, 250.6, 250.7
Hemiplejia o paraplejia	344.1, 342.x
Demencia	290.x
Enfermedad renal.	403.01, 403.11, 403.91, 404.02, 404.03, 404.12, 404.13, 404.92, 404.93, 582, 583.0, 583.1, 583.2, 583.4, 583.6, 583.7, 585, 586, 588.0, V420, V451, V56
Cáncer	140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 170, 171, 172, 174, 175, 176, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 238.6
Carcinoma metastático.	196, 197, 198, 199
Enfermedad péptica ulcerosa	531.x-534.x

## 7. Patologías que influyen en el estado de salud.

Descripción	Código CIE-9-MC
Patologías quirúrgicas.	V42, V45
Traumatismos.	E880-E929, E950- E999

**8. Coinfección viral.**

Descripción	Código CIE-9-MC
Infección HIV	042 o V08
Infección HBV	070.2x, 070.3x, o V02.61

**9. Abuso de alcohol y drogas**

Descripción	Código CIE-9-MC
Abuso de drogas	304.0,304.1,304.2,304.3,304.4,304.5,304.6,304.7,304.8,304.9,305.2,305.3,305.4,305.5,305.6,305.7,305.8,305.9,292.0,969.6,965.01,292.82,292.83,292.84,292.89,292.9,292.11,292.12,292.2,648.3
Abuso de alcohol	305.0,303.0,303.9,291.0,291.1,291.2,291.3,291.4,291.5,291.8,291.9,571.0,571.1,571.2,571.3,425.5,535.3,357.5,265.2,V11.3,790.3,980.0
Abuso de tabaco.	305.1, V158.2

Para la segunda parte, la dedicada a la epidemiología de la sepsis en los pacientes con hepatitis C hospitalizados, seleccionamos los mismos códigos usados en la primera parte para infección crónica por VHC. De esos pacientes, seleccionamos aquellos que presentaron además una sepsis (asociación de una infección bacteriana o fúngica y disfunción de algún órgano o sistema) (**Tabla 5**). Por un lado, seleccionamos los códigos de las infecciones bacterianas y fúngicas usados con anterioridad por Angus *et al.* [123], y por otro, los de disfunción orgánica aguda usados por Angus *et al.* [123], Dombrovskiy *et al.* [128], y Shen *et al.* [193]. Descartamos los códigos de aquellas infecciones endémicas del continente americano que no existen en nuestro medio (blastomycosis, coccidiomycosis e histoplasmosis) (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Códigos CIE-9-MC para la definición de sepsis.

**1. Fallo orgánico [123], [128], [141], [193]**

Descripción	Código CIE-9-MC
Cardiovascular	427.5, 458.0, 458.8, 458.9, 785.5, 796.3
Hematológico	286.2, 286.6, 286.9, 287.3, 287.4, 287.5, 790.92
Hepático	570, 572.2, 573.3, 573.4
Neurológico	293, 348.1, 348.3, 780.01, 780.09, 89.14
Renal	580, 580.0, 580.4, 580.8, 580.81, 580.89, 580.9, 584, 584.5, 584.6, 584.7, 584.8, 584.9, 586, 39.95

Respiratorio	518.5, 518.8, 786.03, 799.1, 786.09, 96.7, 96.71, 96.72, 96.04, 93.90
Metabólico	276.2

## 2. Lugar de infección [121], [194]

S. Nervioso	013, 036, 091.81, 098.82, 320, 321, 321.1, 324, 325, 360, 376, 380.14, 383
S. Circulatorio.	093, 098.83 – 098.84, 036.4, 391.2, 420.99, 421
S. Respiratorio	010.1, 011, 012, 018, 031.0, 032, 034, 098.6, 112.4, 114.0, 114.2, 115.15, 115.05, 115.95, 117.5, 117.3, 136.3, 461, 462, 463, 464, 465, 475, 480, 481, 482, 483, 485, 486, 487.0, 491.21, 494, 510, 513
S. Digestivo	001, 002, 003, 004, 005, 008, 008.1, 008.2, 008.3, 008.4, 008.5, 009, 014, 129, 522.5, 522.7, 526.4, 527.3, 528.3, 540, 541, 542, 562.01, 562.03, 562.11, 562.13, 566, 567, 569.5, 569.61, 569.83, 572, 572.1, 575
S. Genitourinario	016, 098.17, 112.2, 590, 599, 601, 604, 614, 615, 616.3, 616.4
Embarazo	634, 635, 636, 637, 638, 639, 646.6, 658.4, 670, 675.1
Piel, tejidos blandos, hueso.	003.24, 015, 017, 031.1, 035, 036.82, 040.0, 095.5, 098.5, 681, 682, 683, 685, 686, 711, 728.86, 730
Otros	790.7, 958.3, 996.6, 998.5, 999.3

## 3. Códigos de infección bacteriana y fúngica usados por Angus.

001, 002, 003, 004, 005, 008.0, 008.1, 008.2, 008.3, 008.4, 008.5, 009, 013, 018, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 098, 100, 101, 112.0, 112.4, 112.5, 112.8, 114, 115, 116, 117, 118, 320, 321.0, 321.1, 324, 325, 360.0, 376.0, 380.14, 383.0, 420.99, 421, 461, 462, 463, 464, 465, 475, 481, 482, 485, 486, 491.21, 494, 510, 513, 522.5, 522.7, 526.4, 527.3, 528.3, 540, 541, 542, 562.01, 562.03, 562.11, 562.13, 566, 567, 569.5, 569.61, 569.83, 572.0, 572.1, 575.0, 590, 599.0, 601, 604, 614, 615, 616.3, 616.4, 634.0, 635.0, 636.0, 637.0, 638.0, 639.0, 646.6, 658.4, 670, 675.1, 681, 682, 683, 685.0, 686, 711.0, 728.86, 730, 790.7, 958.3, 996.6, 998.5, 999.3
--

## 4. Códigos específicos de organismos que causan sepsis grave. [147], [195]

Grampositivo (+)	038.1, 038.10, 038.11, 038.12, 038.19, 041.1, 041.11, 041.12, 041.10, 041.19, 482.41, 482.42 038.0, 038.2, 041.0, 041.00, 041.01, 041.02, 041.03, 041.05, 041.09, 041.2
<i>Staphylococcus sp.</i>	038.1, 038.10, 038.11, 038.12, 038.19, 041.1, 041.11, 041.12, 041.10, 041.19, 482.41, 482.42
<i>Staphylococcus aureus</i>	038.11, 038.12, 041.11, 041.12, 482.41, 482.42

<i>Streptococcus sp.</i>	038.0, 038.2, 041.0, 041.00, 041.01, 041.02, 041.03, 041.05, 041.09, 041.2
<i>Enterococcus sp.</i>	041.04
Gramnegativo (-)	008.0, 008.00, 008.01, 008.02, 008.03, 008.04, 008.42, 008.09, 038.4, 038.40, 038.41, 038.42, 038.43, 038.44, 038.49, 041.3, 041.4, 041.5, 041.6, 041.7, 041.85, V01.83, 482.1, 482.0, 482.82,
Gramnegativos NOS	038.40
<i>Escherichia coli</i>	008.0, 008.00, 008.01, 008.02, 008.03, 008.04, 008.09, 038.42, 041.4, 482.82, V01.83
<i>Pseudomonas sp.</i>	008.42, 038.43, 041.7, 482.1
<i>Klebsiella sp.</i>	041.3, 482.0
<i>Haemophilus influenzae</i>	038.41, 041.5
<i>Serratia sp.</i>	038.44
<i>Candidiasis</i>	112.0, 112.4, 112.5, 112.8
<i>Aspergillosis</i>	117.3
<i>Zygomycosis</i>	117.7

### 6.3. Métodos.

En ambas partes de nuestro estudio, las principales variables que hemos considerado son: 1) ingreso hospitalario, 2) muerte intrahospitalaria, 3) duración de la estancia hospitalaria y 4) costes asociados a la hospitalización. Estas cuatro variables desenlace fueron evaluadas en función del tiempo, para lo que se establecieron 4 periodos de calendario: a) de 2000 a 2003; b) de 2004 a 2007; c) de 2008 a 2011; y d) de 2012 a 2015.

En la parte referida a la epidemiología de la infección crónica por hepatitis C, la población del estudio se estratificó por género y edad (mayores y menores de 50 años).

- Las tasas ingresos y mortalidad se calcularon tomando el número de eventos (altas y muertes) relacionadas con Hepatitis C crónica y las dividimos entre el número total de personas en riesgo (la población total de España, según datos del Instituto Nacional de Estadística [196]).
- La tasa de hospitalización se definió como el número de eventos por 10.000 personas-año y la mortalidad como el número de muertes por 100.000 personas-año de la población general.
- La tasa de letalidad (CFR) se determinó como la proporción de pacientes hospitalizados con hepatitis C crónica que mueren durante el ingreso.

- d) La tasa medida como porcentaje de hospitalizaciones de cada uno de los estadios cénicos se calculó en base al número de altas de cada uno de ellos (CC; ESLD; CHC y TH) dividido entre el número total de altas con Hepatitis C crónica.

En la segunda parte, la referida a la sepsis en pacientes ingresados con hepatitis C, analizamos además la presencia de códigos específicos de microorganismos como causantes de sepsis grave.

- a) La tasa de sepsis se determinó dividiendo el número ingresos con hepatitis C y sepsis dividido entre las personas de riesgo (todos los ingresados codificados como hepatitis C crónica)
- b) La tasa de letalidad (CFR) se determinó como el porcentaje de pacientes con hepatitis C crónica y sepsis que mueren durante su estancia.
- c) La tasa específica de cada microorganismo causante de sepsis se calculó como el número de veces que un microorganismo específico se aislaba entre el número de ingresos con hepatitis C y sepsis o aquellos pacientes con ingreso y que murieron. Se expresa en porcentajes.

En ambas partes, la duración de la estancia hospitalaria (LOHS) se calculó como la diferencia entre los días entre el ingreso y el alta. Si el alta o la muerte ocurrían antes de las primeras 24 horas, se considera que la LOHS es 1. El cálculo del gasto se llevó a cabo utilizando los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) integrados en el CMDB [197], [198]. Los costes se ajustaron según los incrementos de la inflación en el periodo de estudio en España.

Los GRD son una herramienta de gestión sanitaria proveniente del mundo empresarial. Se basan en un programa informático que, a partir de datos de CMDB, utiliza variables demográficas y de diagnóstico para clasificar a los pacientes en grupos que se puedan comparar clínicamente, con duraciones de estancia en el hospital y con consumos de recursos similares. Por tanto, los costes de tratamiento para los casos incluidos en cada GDR deben ser similares [198]. Además de para la valoración del gasto, los GRD se utilizan actualmente para llevar a cabo la comparación entre hospitales, la evaluación de diferencias en las tasas de mortalidad de los pacientes hospitalizados, el desarrollo



de protocolos, o guías. Son fundamentales para racionalizar la organización de los servicios sanitarios e introducir eficiencia en el sistema.

En la segunda parte, la referida a la sepsis en pacientes ingresados con hepatitis C, también calculamos la probabilidad (odds) de desarrollo de sepsis y de muerte relacionada con sepsis, según periodos de calendario, usando modelos de regresión logística ajustados por covariables clínicas y epidemiológicas relevantes.

Las variables categóricas y las proporciones se analizaron utilizando el test de Chi-cuadrado o el Test exacto de Fisher. Las variables continuas se analizaron usando del test de Kruskal-Wallis. La tendencia temporal se avaluó usando la Chi-Cuadrado de Mantel-Haensze para variables categóricas y la prueba de tendencia de Mann-Kendall para variables continuas.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico R versión 3.1.1 (GNU General Public License)[199]. Todos los test fueron bilaterales (de dos colas), considerándose significativos valores de  $p < 0.05$ .



## ***Resultados. Publicaciones***

---



## 7. RESULTADOS

### 7.1. Tendencias epidemiológicas de la hepatitis C crónica (2000-2015).

Mate-Cano I <sup>(‡)</sup>, Álvaro-Meca A <sup>(‡)</sup>, Ryan P, Resino S <sup>(\*)</sup>, Briz V <sup>(\*)</sup>. [Epidemiological trend of chronic hepatitis C infection in Spain \(2000-2015\): A nationwide population-based study.](#) *Eur J Intern Med.* 2020, 75:84-92. (A; FI= 4.33; Q1 Medicine, General & Internal; JCR 2019). PMID: 32143898. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.02.002.

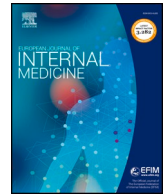
**Objetivo:** Análisis de la tendencia epidemiológica de los ingresos hospitalarios, las muertes intrahospitalarias y los costes derivados de la infección crónica por hepatitis C por estadios clínicos: cirrosis compensada (CC), enfermedad terminal hepática (ESLD), carcinoma hepatocelular (CHC) y trasplante hepático (TH) en España.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de ingresos hospitalarios de pacientes con infección crónica por hepatitis C recogidos en el registro mínimo de datos CMDb) español entre 2000 y 2015. Las variables consideradas fueron ingreso, muerte, duración de la estancia hospitalaria y coste.

**Resultados:** Se identificaron un total de 868523 ingresos hospitalarios con hepatitis C crónica (25.5% cirrosis compensada (CC), 25.3% enfermedad hepática terminal (ESLD), 8.6% carcinoma hepatocelular (CHC) y 2.5% trasplante hepático (LT). Las tasas de ingreso globales aumentaron de 2000–2003 a 2004–2007, estabilizándose e incluso descendiendo a partir de 2008. Se identificó una tendencia ascendente en el porcentaje de hospitalización de CC (del 22.3% al 30%;  $p < 0.001$ ), ESLD (de 23.9% a 27.1%;  $p < 0.001$ ), CHC (de 7.4% a 11%;  $p < 0.001$ ) y LT (de 0.07% a 0.10%;  $p = 0.003$ ) así como una tendencia al alza en la letalidad excepto en ESLD ( $p = 0.944$ ). El género y la edad influyeron en la evolución de las tasas de hospitalización y mortalidad de forma diferente. La duración de la estancia hospitalaria mostró una tendencia descendente significativa en todos los estratos analizados ( $p < 0.001$ ). El coste por paciente mostró en general una tendencia ascendente significativa ( $p < 0.001$ ) hasta 2008, seguida de un descenso generalizado en la mayoría de las formas más graves de la infección.

**Conclusiones:** La tendencia ascendente inicial de la carga de enfermedad de la infección crónica por hepatitis C entre 2000 y 2015 en España está cambiando, con una mejoría de la tasa de ingresos, la mortalidad intrahospitalaria y el coste por paciente después de 2004-2007 y de manera más evidente en el periodo 2012-2015.





## Original article

## Epidemiological trend of hepatitis C-related liver events in Spain (2000–2015): A nationwide population-based study

Irene Mate-Cano<sup>a,b,1</sup>, Alejandro Alvaro-Meca<sup>c,1</sup>, Pablo Ryan<sup>d,e</sup>, Salvador Resino<sup>b,\*,2</sup>, Verónica Briz<sup>b,\*,2</sup><sup>a</sup> Primary Health Center “Ensanche de Vallecas”, Madrid, Spain<sup>b</sup> Laboratory of Reference and Research in Viral Hepatitis, National Centre for Microbiology, Institute of Health Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain<sup>c</sup> Department of Preventive Medicine & Public Health, Rey Juan Carlos University, Madrid, Spain<sup>d</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain<sup>e</sup> Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Chronic hepatitis C  
Cirrhosis, hepatocarcinoma, liver transplantation  
End stage liver disease  
Hospital admissions  
Mortality  
ICD9CM codes

## ABSTRACT

**Objective:** Analysis the epidemiological trends of hospital admissions, intra-hospital deaths, and costs related to chronic hepatitis C (CHC) taking into account four major clinical stages [compensated cirrhosis (CC), end-stage liver disease (ESLD), hepatocellular carcinoma (HCC), and liver transplantation (LT)] in Spain.

**Methods:** Retrospective study in patients with chronic hepatitis C and a hospital admission in the Spanish Minimum Basic Data Set from 2000 to 2015. Outcome variables were admission, death, length of hospital stay and costs.

**Results:** A total of 868,523 hospital admissions with CHC (25.5% CC, 25.3% ESLD, 8.6% HCC, and 2.5% LT) were identified. Overall rates of admission and mortality increased from 2000–2003 to 2004–2007, but after 2008, these rates stabilized and/or decreased. An upward trend was found for hospitalization percentage in CC (from 22.3% to 30%;  $p < 0.001$ ), ESLD (from 23.9% to 27.1%;  $p < 0.001$ ), HCC (from 7.4% to 11%;  $p < 0.001$ ), and LT (from 0.07% to 0.10%;  $p = 0.003$ ). An upward trend was also found for case fatality rate, except in ESLD ( $p = 0.944$ ). Gender and age influenced the evolution of hospitalization rates and mortality differently. The length of hospital stay showed a significant downward trend in all strata analyzed ( $p < 0.001$ ). Cost per patient had a significant upward trend ( $p < 0.001$ ), except in LT, and a decrease from 2008–2011 to 2012–2015 in CC ( $p = 0.025$ ), HCC ( $p < 0.001$ ), and LT ( $p = 0.050$ ) was found.

**Conclusion:** The initial upward trend of the disease burden in CHC has changed from 2000 to 2015 in Spain, improving in many parameters after 2004–2007, particularly in the 2012–2015 calendar period.

## 1. Introduction

Hepatitis C infection (HCV) is a global health issue that is probably underestimated because HCV infection is mostly asymptomatic. A recent report has estimated that globally there are around 71 million people with chronic HCV infection and around 2 million new infections each year [1,2]. As other Mediterranean countries, Spain has a low-medium endemicity of HCV infection [3]. Preliminary data of HCV prevalence in Spain showed a 0.8% of seroprevalence and a 0.17% (70,000 persons) of active HCV infection [4].

Chronically HCV infected patients are at risk of progression to liver disease, developing over the years liver fibrosis, compensated cirrhosis (CC) after a period of 20–25 years, decompensated cirrhosis, and end-stage liver disease (ESLD) (ascites, spontaneous bacterial peritonitis, variceal hemorrhage and hepatic encephalopathy) [5]. Patients with cirrhosis have an increased risk of development of hepatocellular carcinoma (HCC), dying, or need for liver transplantation (LT) [5]. Many factors may affect liver disease progression, including routes of transmission, age at HCV infection, duration of HCV infection, human immunodeficiency virus (HIV) coinfection, alcohol intake, insulin

\* Corresponding authors at: National Centre for Microbiology, Institute of Health Carlos III; Carretera Majadahonda- Pozuelo, Km 2.2; 28220 Majadahonda (Madrid).

E-mail addresses: [irmate@hotmail.com](mailto:irmate@hotmail.com) (I. Mate-Cano), [alejandro.alvaro@urjc.es](mailto:alejandro.alvaro@urjc.es) (A. Alvaro-Meca), [pabloryan@gmail.com](mailto:pabloryan@gmail.com) (P. Ryan), [sresino@isciii.es](mailto:sresino@isciii.es) (S. Resino), [veronica.briz@isciii.es](mailto:veronica.briz@isciii.es) (V. Briz).

<sup>1</sup> Both authors contributed equally to this study.

<sup>2</sup> Both authors contributed equally to this study.

<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.02.002>

Received 28 November 2019; Received in revised form 30 January 2020; Accepted 3 February 2020

Available online 03 March 2020

0953-6205/ © 2020 Published by Elsevier B.V. on behalf of European Federation of Internal Medicine.

resistance, and steatosis among others. Gender and age are also two key factors that predict liver disease progression [6,7]. Regarding gender, the risk of liver disease progression in HCV-infected women is lower than in men, and increase significantly after menopause [8]. Regarding age, the rate of hepatic fibrosis progression increases significantly with age and patients over >50 years of age have a higher risk of progression to cirrhosis [6].

HCV treatment has changed considerably in recent years, completely changing the outlook of the disease. Until 2012, peg-interferon (peg-IFN) plus ribavirin (RBV) was the only treatment option for chronic HCV infection in Spain. Next, first generation of direct-acting antivirals (DAAs) were available. The first drugs of this type were protease inhibitors (boceprevir, telaprevir and simeprevir), which were used in combination with peg-IFN/RBV, but with high rates of adverse effects that caused a large number of treatment withdrawals [9]. More recently, in 2014, the second generation of DAAs (such as sofosbuvir, daclatasvir, ombitasvir, paritaprevir, and ledipasvir among others) were available, first in combination with peg-IFN- $\alpha$ /RBV [10], and then in IFN-free therapies [11]. Current therapy for HCV infection using direct-acting agents (DAA) that specifically inhibit viral replication has dramatically increased cure rates to more than 95%, is safe and duration and dosing are convenient [11]. However, despite the high efficacy of new DAAs, a large proportion of HCV-infected individuals remains undiagnosed and untreated, putting these patients at risk of progression to hepatic fibrosis and cirrhosis [12].

The management of patients with chronic HCV infection generates a substantial economic cost on the National Health Services (NHS) [13,14], particularly in those with advanced liver disease stages (CC, ESLD, HCC, and LT) [15]. However, the impact of new DAAs has caused a decrease in the incidence of chronic hepatitis C [16], hepatocellular carcinoma [17], and mortality [18]. HCV treatment among the general population and especially in those with liver disease is likely cost-effective and potentially cost-saving [19,20].

## 2. Objective

We aimed to analyze the epidemiological trends of hospital admissions, intra-hospital deaths, and costs related to chronic hepatitis C considering four major clinical stages of liver disease at hospital admission (CC, ESLD, HCC, and LT) during the 21st century in Spain.

## 3. Materials and methods

### 3.1. Patients and design

We carried out a retrospective study in patients with chronic hepatitis C and a hospital admission in the Spanish Minimum Basic Data Set (MBDS). The study period was from January 1, 2000 to December 31, 2015.

### 3.2. Data source

The MBDS is an administrative database of the Ministry of Health, Consumption and Social Welfare (MHCSW) that contains epidemiological and clinical information recorded at the time of hospital discharge. In this study, the MBDS provided the patient identification number (encrypted), sex, dates of birth, hospital admission and discharge, up to 14 diagnosis codes according to the International Classification of Diseases, 9th ed, Clinical Modification (ICD-9-CM), and outcome at discharge. The Spanish MHCSW establishes strict standards for the maintenance of the MBDS and performs periodic audits.

The MBDS covers about 92% of hospital discharges in Spanish hospitals, mainly from public hospitals [21]. It should be borne in mind that the National Health System (NHS) provides free medical care to 99.5% of the Spanish population and those individuals without coverage by the NHS can also be treated in public hospitals.

### 3.3. Ethics statement

In this study, we used medical data from the Spanish MBDS, which is regulated by Spanish law that requires personal data related to the health of patients to Spanish hospitals. The MHCSW revised our protocol of investigation and approved it. The data were treated with full confidentiality according to Spanish legislation and it was not necessary to obtain informed consent form patients since MBDS is anonymous dataset. This study was approved by the Research Ethic Committee (Comité de Ética de la Investigación y de Bienestar Animal) of the Instituto de Salud Carlos III (Madrid, Spain) (REF P36\_2019-v2).

## 4. ICD-9-CM codes and study groups

**Supplemental Table (ST) 1** shows the ICD-9-CM codes used for HCV diagnosis and different clinical stages of chronic hepatitis C. We selected patients who were coded in the MBDS with a diagnosis of chronic hepatitis C (ICD-9-CM: 070.44, 070.51, 070.54, 070.7x, or V02.62). Patients with Hepatitis B were excluded.

Besides, ICD-9-CM codes were used for defining the clinical status of chronic hepatitis C: (i) compensated cirrhosis (CC; ICD-9-CM: 571.2 or 571.5); (ii) end stage liver disease (ESLD; ICD-9-CM: 572.2, 572.3, 572.4, 456.0 – 456.21, 530.7, 530.82, 578.X, 789.5, 567.23, 572.8, 54.9, 42.91, 44.91, 96.06, 573); (iii) hepatocellular carcinoma (HCC; ICD-9-CM: 155.x, 155.0, 155.1, 155.2); and (iv) liver transplantation (LT; ICD-9-CM: 996.82, V42.7, 50.5x).

## 5. Statistical analysis

The main outcome variables related to chronic hepatitis C were: (1) hospital admission, (2) death among patients during hospital admission; (3) length of hospital stay (LOHS); and (4) costs related to a hospital admission. The main study factor was the time, which was grouped into four calendar periods: (a) from 2000 to 2003 (2000–2003); (b) from 2004 to 2007 (2004–2007); (c) from 2008 to 2011 (2008–2011); and (d) from 2012 to 2015 (2012–2015). The study population was stratified by gender and age (under 50 years old (<50 yrs) and over 50 years old ( $\geq 50$  yrs)).

The rates were calculated as the number of events (hospital discharges and deaths) related to chronic hepatitis C divided by the number of persons at risk (Spanish population (National Statistics Institute; <http://www.ine.es/>) during a period of time, stratifying by age and gender. The rate of hospital admission was defined as number of events per 10,000 persons-years and the mortality as number of deaths per 100,000 persons-years in the general population.

We also calculated the rate (percentages) of hospital admissions related to chronic hepatitis C according to the clinical status as the number of events (hospital discharges) in patients with CC, ESLD, HCC or LT divided the total number of patients with a hospital discharge. In the same way, the case fatality rate (CFR) was estimated as the proportion of hospitalized patients with chronic hepatitis C that died.

The LOHS (measured in days) was calculated as the difference between the date of discharge or death and the date of hospital admission. If patients were discharged or died during the first 24 h, LOHS accounted as one day. We calculated the costs using the Diagnosis-Related Groups (DRG) data extracted from the MBDS [21]. All costs were adjusted by the inflation increment of that same period in Spain.

Categorical data and proportions were analyzed using chi-squared test or Fisher's exact test, as required. Continuous variables were analyzed by Kruskal-Wallis test. The temporal trend was evaluated using the Extended Mantel Haenszel Chi Square for linear trend for categorical variables and Mann-Kendall Trend Test for continuous variables in Y values. Statistical analysis was performed using the R statistical package version 3.1.1 (GNU General Public License) [31]. All tests were two-tailed with p-values <0.05 considered significant.



**Table. 1**  
Epidemiological and clinical characteristics of hospital admission with a CHC diagnosis stratified by disease severity (2000–2015).

	All	CC	ESLD	HCC	LT
No.	868,523	221,252 (25.5%)	219,871 (25.3%)	74,325 (8.6%)	21,717 (2.5%)
Male	546,834 (63%)	139,123 (62.9%)	136,950 (62.3%)	51,743 (69.6%)	15,153 (69.8%)
Age (years)					
18–39	171,733 (19.8%)	11,150 (5%)	14,919 (6.8%)	414 (0.6%)	759 (3.5%)
40–64	389,765 (44.9%)	101,997 (46.1%)	99,996 (45.5%)	25,294 (34%)	15,344 (70.7%)
65+	307,025 (35.4%)	108,105 (48.9%)	104,956 (47.7%)	48,617 (65.4%)	5614 (25.9%)
HIV coinfection	186,709 (21.5%)	26,004 (11.8%)	28,302 (12.9%)	2678 (3.6%)	900 (4.1%)
Length of stay, days	9.27 (12.24)	9.78 (11.52)	10.73 (12.18)	8.38 (10.04)	13.2 (17.44)
Condition influencing the health status					
Surgical conditions	96,747 (11.1%)	20,324 (9.2%)	21,586 (9.8%)	6589 (8.9%)	10,290 (47.4%)
Trauma	30,370 (3.5%)	4029 (1.8%)	3537 (1.6%)	648 (0.9%)	164 (0.8%)
Charlson comorbidity index	2 (3)	4 (3)	4 (2)	5 (3)	3 (3)
Strata of Charlson comorbidity index					
≤ 1	108,248 (12.5%)	–	979 (0.4%)	–	497 (2.3%)
2	286,405 (33%)	36,357 (16.4%)	24,838 (11.3%)	–	7318 (33.7%)
3	92,996 (10.7%)	8430 (3.8%)	5663 (2.6%)	924 (1.2%)	836 (3.8%)
4	270,094 (31.1%)	112,336 (50.8%)	108,938 (49.5%)	37,360 (50.3%)	9374 (43.2%)
≥ 5	110,780 (12.8%)	64,129 (29%)	79,453 (36.1%)	36,041 (48.5%)	3692 (17%)
Comorbid diseases					
Myocardial Infarction	15,283 (1.8%)	2264 (1%)	2207 (1%)	869 (1.2%)	186 (0.9%)
Congestive Heart Failure	48,029 (5.5%)	10,256 (4.6%)	10,622 (4.8%)	2388 (3.2%)	524 (2.4%)
Peripheral Vascular Disease	19,600 (2.3%)	3801 (1.7%)	3888 (1.8%)	1535 (2.1%)	329 (1.5%)
Cerebrovascular Disease	27,995 (3.2%)	5445 (2.5%)	5202 (2.4%)	1296 (1.7%)	342 (1.6%)
Dementia	9991 (1.2%)	1930 (0.9%)	1981 (0.9%)	438 (0.6%)	27 (0.1%)
Chronic Pulmonary Disease	105,622 (12.2%)	21,487 (9.7%)	20,643 (9.4%)	6732 (9.1%)	995 (4.6%)
Connective Tissue Disease					
Rheumatic Disease	7991 (0.9%)	1152 (0.5%)	1138 (0.5%)	330 (0.4%)	93 (0.4%)
Peptic Ulcer Disease	11,766 (1.4%)	4263 (1.9%)	5138 (2.3%)	1122 (1.5%)	190 (0.9%)
Mild Liver Disease	678,705 (78.1%)		214,961 (97.8%)	72,126 (97%)	20,698 (95.3%)
Diabetes without complications	125,308 (14.4%)	46,041 (20.8%)	44,268 (20.1%)	15,394 (20.7%)	5325 (24.5%)
Diabetes with complications	15,704 (1.8%)	4191 (1.9%)	4249 (1.9%)	1046 (1.4%)	342 (1.6%)
Paraplegia and Hemiplegia	7373 (0.8%)	951 (0.4%)	918 (0.4%)	214 (0.3%)	58 (0.3%)
Renal Disease	78,109 (9%)	18,914 (8.5%)	21,804 (9.9%)	4112 (5.5%)	3611 (16.6%)
Cancer	134,462 (15.5%)	60,452 (27.3%)	47,103 (21.4%)	–	3284 (15.1%)
Moderate or Severe Liver Disease	163,553 (18.8%)	123,265 (55.7%)	163,553 (74.4%)	29,955 (40.3%)	5895 (27.1%)
Metastatic Carcinoma	23,976 (2.8%)	5495 (2.5%)	5990 (2.7%)	5192 (7%)	423 (1.9%)

**Statistic:** Values were expressed as absolute number (percentage) and median (IQR).

**Abbreviations:** Compensated Cirrhosis (CC), End Stage Liver Disease (ESLD), Hepatocellular carcinoma (HCC), Liver transplantation (LT).

## 6. Results

### 6.1. Characteristics of study population

We identified a total of 868,523 hospital admissions with a diagnosis of chronic hepatitis C in Spain (2000–2015). Among these, 25.5%, 25.3% and 8.6% had a diagnosis of CC, ESLD and HCC respectively, and 2.5% had received LT. The majority of the patients were men, with a median age of over 40 years, and HIV/HCV coinfection represented 21.5% of hospital admissions (Table 1).

**Statistic:** Values were expressed as absolute number (percentage) and median (IQR).

**Abbreviations:** Compensated Cirrhosis (CC), End Stage Liver Disease (ESLD), Hepatocellular carcinoma (HCC), Liver transplantation (LT).

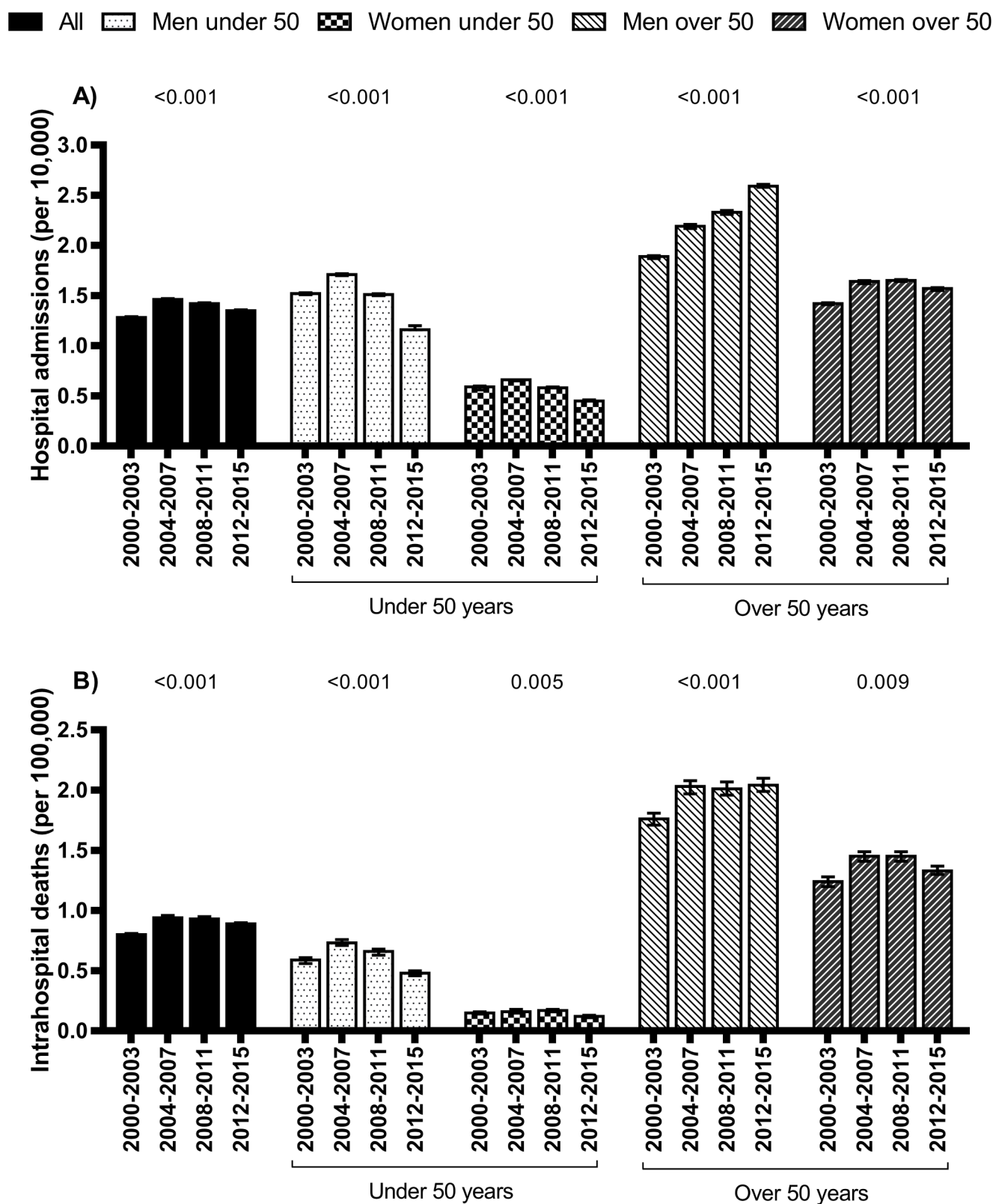
### 6.2. Hospital admissions and deaths according to Spanish population

Hospital admission rates (events per 10,000 persons-year) increased from 2000–2003 to 2004–2007 ( $p < 0.001$ ), but the hospitalization rates evolved differently according to study groups as of 2008 (Fig. 1A; full description in ST 2). Thus, the rates increased (2000–2003 vs 2004–2007) and then declined (2004–2007 vs 2008–2011 and 2012–2015) in all patients and in patients under 50 years old (<50 yrs), both men and women. Additionally, the rates increased in men over 50 years old ( $\geq 50$  yrs) during the whole study period, and women  $\geq 50$  yrs increased the rate, after stabilized, and then declined (Fig. 1A).

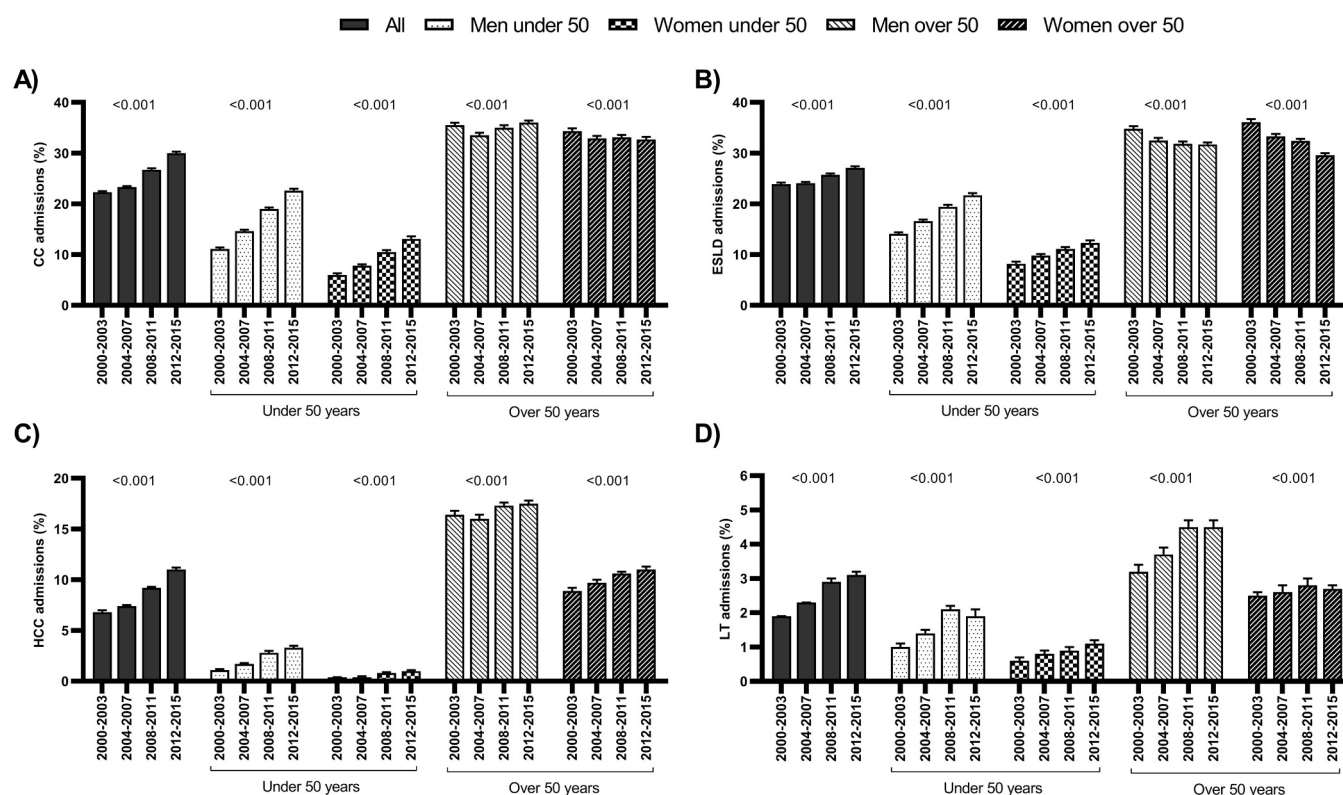
Intrahospital mortality rates (deaths per 100,000 persons-year) increased from 2000–2003 to 2004–2007 ( $p < 0.001$ ), except in women <50 yrs (Fig. 1B; full description in ST 2). Then, mortality stabilized from 2004–2007 to 2008–2011 (except in men <50 yrs that decreased), and subsequently decreased from 2008–2011 to 2012–2015 (except in men  $\geq 50$  yrs that stabilized) (Fig. 1B).

### 6.3. Frequency of hospital admissions according to clinical status

The hospitalization rates (percentages) in those with CC had an upward trend during the follow-up (from 22.3% to 30%;  $p < 0.001$ ) (Fig. 2A; full description in ST 3), but men with CC had higher percentages than women with CC, particularly in patients <50 yrs. We also found that patients with CC who were <50 yrs had a pronounced uptrend ( $p < 0.001$ ), while patients with CC who were  $\geq 50$  yrs had slight decreases in size percentages, although statistically significant ( $p < 0.05$ ) because the sample size was very large (Fig. 2A). The hospitalization rates (percentages) in ESLD had an upward trend (from 23.9% to 27.1%;  $p < 0.001$ ) (Fig. 2B; full description in ST 3). Men with ESLD had higher percentages than women with ESLD, particularly in those under 50 years of age. Besides, <50 yrs patients had a strong uptrend ( $p < 0.001$ ), while patients  $\geq 50$  yrs had a significant downward trend ( $p < 0.001$ ) (Fig. 2B). The hospitalization rates (percentages) in patients with HCC also experienced an upward trend (from 7.4% to 11%;  $p < 0.001$ ), whereas men also had higher percentages than women with HCC. Remarkably an upward trend in all strata (gender and age) was found ( $p < 0.05$ ) (Fig. 2C; full description in ST 3). Finally, the hospitalization rates (percentages) in patients who



**Fig.. 1.** (A) Chronic Hepatitis C hospital admissions in chronic HCV-infected patients over 17 years in Spain (2000–2015) stratified by age and gender (nested). (B) Chronic hepatitis C intrahospital mortality rates (regarding Spanish population) in chronic HCV-infected patients over 17 years in Spain (2000–2015) stratified by age and gender (nested). **Abbreviations:** HCV, hepatitis C virus; CC, compensated cirrhosis; ESLD, end-stage liver disease; HCC, hepatocellular carcinoma; LT, liver transplant.



**Fig. 2.** Temporal trend of hospitalizations in chronic HCV-infected patients over 17 years in Spain (2000–2015) stratified by age and gender (nested) and by clinical stage (A) Compensated cirrhosis, (B) End-stage liver disease, (C) hepatocellular carcinoma, (D) Liver transplant. **Abbreviations:** HCV, hepatitis C virus; CC, compensated cirrhosis; ESLD, end-stage liver disease; HCC, hepatocellular carcinoma; LT, liver transplant.

received a LT had an upward trend (from 1.9% to 3.1%;  $p < 0.001$ ) (Fig. 2 D; full description in ST 3). In LT, we also found that men had higher percentages than women and an upward trend in all gender and age strata was observed ( $p < 0.05$ ).

#### 6.4. Frequency of in-hospital mortality according to clinical status

The CFR in CC had an upward trend in all patients (from 2.78% to 3.14%;  $p < 0.001$ ) (Fig. 3A; full description in ST 4). We also found patients <50 yrs had a very pronounced uptrend in CFR ( $p < 0.001$ ), while patients over 50 years old ( $\geq 50$  yrs) had a significant decrease in CFR ( $p < 0.001$ ). Besides, men with CC had higher CFR values than women with CC among patients <50 yrs ( $p < 0.001$ ) and patients  $\geq 50$  yrs had the highest CFR values (Fig. 3A). The CFR in ESLD did not have a significant trend during the follow-up in all patients ( $p = 0.944$ ) (Fig. 3B; full description in ST 4), but ESLD in men <50 yrs showed an upward trend ( $p = 0.002$ ), while patients  $\geq 50$  yrs showed a strong downward trend in CFR ( $p < 0.001$ ). Besides, patients  $\geq 50$  yrs had the highest CFR values (Fig. 3B). The CFR in HCC had an upward trend in all patients (from 1.14% to 1.39%;  $p < 0.001$ ), men <50 yrs (from 0.18% to 0.35%;  $p < 0.001$ ), and women <50 yrs (from 0.05% to 0.12%;  $p < 0.001$ ); while men  $\geq 50$  yrs showed a downward trend in CFR ( $p < 0.001$ ). Besides, patients  $\geq 50$  yrs had the highest CFR values (Fig. 3C; full description in ST 4). The CFR in LT also showed an upward trend in all patients (from 0.15% to 0.18%;  $p < 0.001$ ) and men <50 yrs (from 0.07% to 0.10%;  $p = 0.003$ ). Besides, patients  $\geq 50$  yrs had the higher CFR than patients <50 yrs, as well as men  $\geq 50$  yrs had the highest CFR values (Fig. 3D; full description in ST 4).

#### 6.5. Costs of patients hospitalized with chronic hepatitis C

The mean LOHS during the follow-up was between 7 and 15 days (Fig. 4A; full description in ST 5). Overall, we found a downward trend

in all patients (from 9.68 to 8.5;  $p < 0.001$ ) and within all strata of liver disease stages [CC (from 10.62 to 8.74;  $p < 0.001$ ), ESLD (from 11.42 to 9.69;  $p < 0.001$ ), HCC (from 9.59 to 7.12;  $p < 0.001$ ), and LT (from 14.55 to 12.03;  $p < 0.001$ )] along the study period.

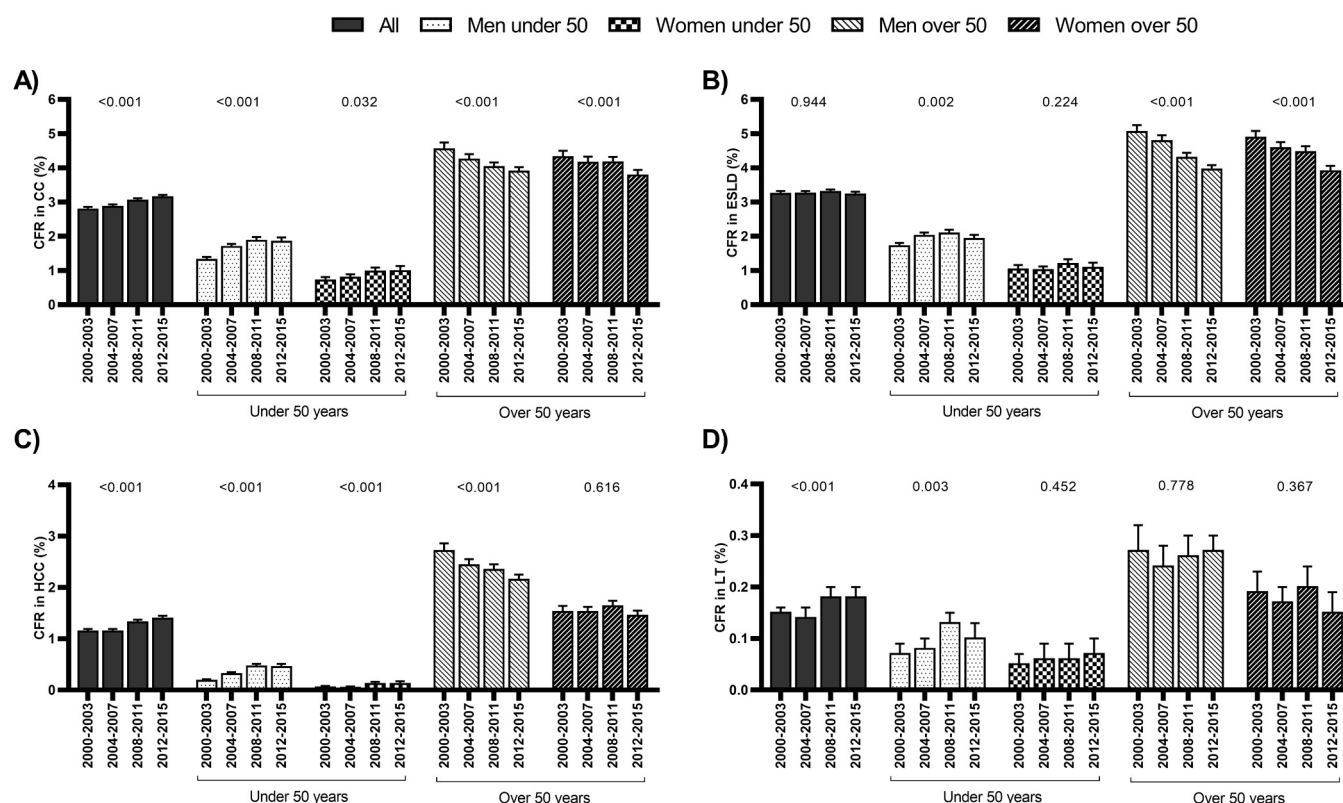
The mean value of cost per patient during the follow-up was between 3000 and 16,500 euros (Fig. 4B; full description in ST 5). Recipients of LT showed the highest cost per patient and we did not find any significant trend during the follow-up. We found an upward trend in all patients (from  $3.67 \times 10^3$  to  $5.48 \times 10^3$ ;  $p < 0.001$ ), CC (from  $4.45 \times 10^3$  to  $5.91 \times 10^3$ ;  $p < 0.001$ ), ESLD (from  $4.33 \times 10^3$  to  $6.27 \times 10^3$ ;  $p < 0.001$ ), and HCC (from  $4.17 \times 10^3$  to  $5.31 \times 10^3$ ;  $p < 0.001$ ); however, it should be noted that there was a significant decrease from 2008–2011 to 2012–2015 in CC ( $p = 0.025$ ), HCC ( $p < 0.001$ ), and LT ( $p = 0.050$ ).

The average value of the global expenditure during the follow-up was 3899 million euros and the hospitalizations of the patients CC and ESLD involved the highest costs (Fig. 4C; full description in ST 5). We also found a general upward trend in all patients, although a decrease from 2008–2011 to 2012–2015 was also observed. Besides, we found an upward trend in CC, ESLD, HCC, and LT, but the costs stabilized from 2008–2011 to 2012–2015 (reached a plateau) (Fig. 4C).

#### 6.6. Discussion

The major finding of this study that used data of hospital discharges were: (i) overall rates of hospital admission and mortality increased from 2000–2003 to 2004–2007, but as of 2008, these rates stabilized and/or decreased; (ii) the frequency of hospitalizations in each of the four clinical categories studied (CC, ESLD, HCC and LT) experienced a rising trend from 2000 to 2015 in, and so did CFR (except ESLD); (iii) the evolution of hospital admissions and deaths was different according to gender and age; (iv) hospital stay decreased during follow-up while the cost per patient and global expenditure increased (except in LT).





**Fig. 3.** Temporal trend of intra-hospital deaths in chronic HCV-infected patients over 17 years in Spain (2000–2015) stratified by age and gender (nested) and by clinical stage (A) Compensated cirrhosis, (B) End-stage liver disease, (C) hepatocellular carcinoma, (D) Liver transplant.. **Abbreviations:** HCV, hepatitis C virus; CC, compensated cirrhosis; ESLD, end-stage liver disease; HCC, hepatocellular carcinoma; LT, liver transplant.

Recently, Boix and colleagues [22] analyzed globally the hospitalizations related to hepatitis C infection in Spain with the same data source that we have used. However, our study analyzes the trends of all hospital admissions, intra-hospital deaths, and costs related to chronic hepatitis C in global and in four major clinical stages (CC, ESLD, HCC, and LT) over a long period of time (2000–2015), which covers various moments in the management of patients chronically infected with HCV such as the use of different HCV therapies in the last decade (peg-IFN- $\alpha$ /RBV vs. all oral DAAs). In addition, we consider the code V02.62 (Hepatitis C carrier), which brought a lot of admissions to our study and that raised our absolute figures compared to those in the article by Boix et al. [22].

A previous report estimated that the total number of viremic infections in Spain peaked in 2003, and since then, it has been declining, causing a rapid drop among patients with early stages of liver disease (F0–F1), but the decrease in viremic patients gets weaker as the disease stage increases [23]. In our study, the overall rate of hospital admissions significantly increased from 2000–2003 to 2004–2007, but later, this rate decreased in 2008–2011 and decreased again in the last calendar period (2012–2015). However, the frequency of hospital admissions increased during the follow-up in the four clinical stages evaluated (CC, ESLD, HCC and LT). Taking all of the above together, our findings are consistent with what was expected with the report of Razavi et al. [23]. Furthermore, our data are in accordance with articles recently published, with a data source similar to ours, which showed an increase during the last years in the hospitalization rate for patients with cirrhosis [24–27], advanced cirrhosis [24,28,29], HCC [24,26,29]. Moreover, according to the latest predictive models [30,31], prevalence of HCV cirrhosis and its complications will continue to rise up throughout 2020–2025 and probably would only decline after a generalized use of DAAs [32,33], although there are more pessimistic estimates that predict an increase in complications of chronic hepatitis C

until 2040–2050 in low-risk areas [34]. In Spain, the burden of chronic hepatitis C is greatly influenced by individuals born between 1950 and 1980, including the baby boom generation in Spain (1960–1975), who were widely exposed to blood transfusions or blood products not tested for hepatitis C and the epidemic of intravenous drug injection in the 80 s [35]. For this reason, it is still to be expected that the disease burden for chronic hepatitis C in Spain will continue to increase until 2020–2025 [23].

Regarding intrahospital mortality during the 15-year study period, the overall rate increased from 2000–2003 to 2004–2007, later mortality stabilized in 2008–2011, and finally decreased in 2012–2015. This decrease would be related to the decrease in the hospitalization rate discussed above and our data are in line with articles recently published [32,36]. Moreover, we found a smooth increase in CFR during the follow-up for CC, HCC and LT stages, but not in ESLD. Previous studies found an overall increasing trend, particularly in patients with advanced liver disease [24,26,28,37–39], but there are also studies that showed a significant decrease [27,40]. It should also be noted that these changes were small in terms of rate size and may be related to the increases in age, morbidity, and severity of illness of patients with chronic hepatitis C. Moreover, the introduction of DAAs have already shown a clear decreased in CFR values, at least, in the U.S. [29]. In our study, the trend of CFR between 2008–2011 and 2012–2015 could also be due to the impact of DAAs therapy because the increase in the mortality rate was stopped, although it did not decrease. DAAs in Spain, although approved in 2011, were restricted to milder liver disease and where not generalized until 2015 [41].

Gender and age are two epidemiological characteristics related to the liver disease progression [6,7]. In our study, patients  $\geq 50$  yrs had higher rates of hospital admission and intrahospital mortality than patients  $< 50$  yrs. Older people usually have a higher prevalence of comorbidities and develop more frequently acute organ failure due to

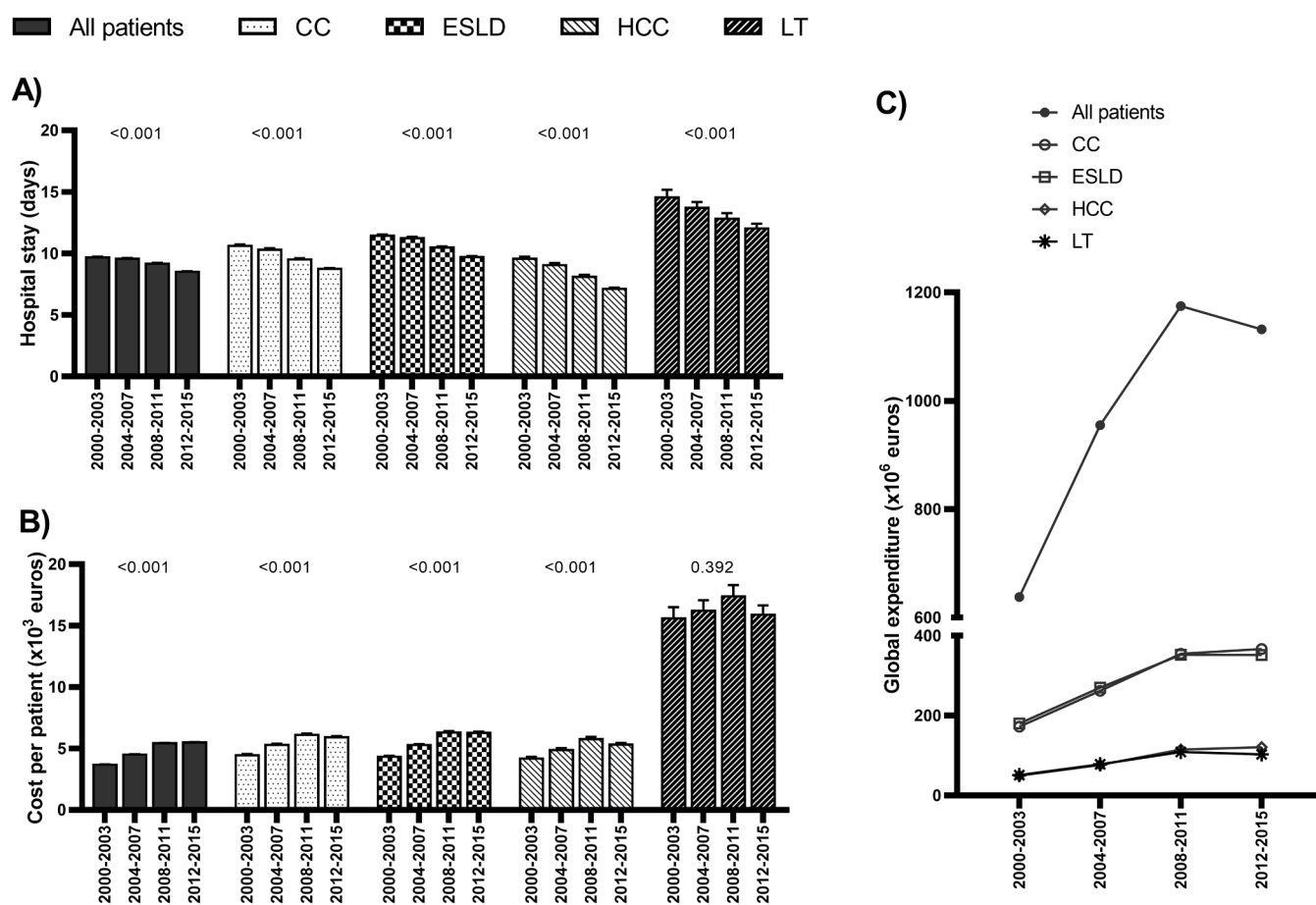


Fig. 4. Temporal trend of hospital stay (A) and costs (B) and (C) in chronic HCV-infected patients over 17 years in Spain (2000–2015) nested by clinical stage. **Abbreviations:** HCV, hepatitis C virus; CC, compensated cirrhosis; ESLD, end-stage liver disease; HCC, hepatocellular carcinoma; LT, liver transplant.

the natural aging process and the increased severity of the disease that accompanies it. The rates of hepatic fibrosis progression increase significantly with age and patients with age > 50 years have higher risk of progression to cirrhosis [6]. Using a Markov chain model, Tada et al. [42] showed that rates of cirrhosis and HCC increased with age, being quite relevant in HCV-infected men ≥ 50 yrs. Moreover, in our study, men usually had higher rates of hospital admission and intrahospital mortality than women. Regarding gender, we found mortality was higher in men than women as reported in several studies [29,36,37,43,44]. There are several factors to consider, such as the HCV spontaneous clearance rate in women is higher than in men, HCV-infected women usually have a lower risk of liver disease progression than men with chronic hepatitis C due to the protective effect of estrogen, and the HCV-infected women receiving dual therapy for HCV infection had higher SVR rates than men [8]. These three factors may have contributed to the higher disease burden in men with chronic hepatitis C. However, we should also mention that postmenopausal women have higher liver fibrosis rates than women of reproductive age and the differences in SVR rates are less significant in the DAAs era [8]. Another remarkable feature is that temporal trends of rates of hospital admission and intrahospital mortality were different according age and gender. We found that patients < 50 yrs (both men and women) usually showed upward trend in the rates of hospital admission in each of the four clinical stages studied (CC, ESLD, HCC and LT); while patients ≥ 50 yrs (both men and women) had a downward trend in CC and ESLD and upward trend in HCC and LT. Regarding intrahospital mortality, men < 50 years always showed an upward trend in each of the four clinical categories studied (CC, ESLD, HCC and LT); while women < 50 years showed an upward trend only in CC and HCC. Moreover, men ≥ 50

years showed a downward trend in CC, ESLD, and HCC; while women ≥ 50 years showed a downward trend in CC and ESLD.

The LOHS and costs per patients are two metrics of clinical and economic disease burden that have been extensively studied in chronic hepatitis C [38–40]. Previous studies have showed average values of LOHS between 4–7 days [38–40]. In our study, the overall average of LOHS was 9.21 days and showed a decrease during the follow-up in all four clinical stages studied (CC, ESLD, HCC and LT), which implies a faster recovery, with reduction of costs and hospital resources usage. The epidemiological trend of LOHS was inverse to the trend of hospital costs (per patient and global costs) during most of the follow-up, because LOHS values showed a downward trend during the study period (2000–2015) whereas hospital costs showed an upward trend from 2000–2003 to 2008–2011, and hospital costs stabilized or decreased in the last calendar period (2012–2015). This change in trend in hospital costs after 2011 may be due to the economic crisis [45–47], but we must not rule out the impact of other factors, such as the entry into the scene of DAAs that increased the SVR rates [48].

## 7. Limitations of study

Firstly, our study was retrospective using the Spanish MBDS (administrative database) and some inaccuracies in coding may have occurred. However, we collected hospitalizations via ICD-9 codes, which are well-established in epidemiological studies of chronic hepatitis C, as it has been shown in numerous articles published over the years [26,49,50]. Secondly, longitudinal follow-up of patients in different hospitals was not possible in MBDS. Thirdly, the Spanish MBDS does not include many clinical data nor some relevant epidemiological

variables, which could help to interpret our results in a more precise way. Fourthly, we did not have the number of HCV-infected individuals in Spain from 2000 to 2015, because there was no National Registry of HCV diagnoses, and we could not calculate standardized rates (age-standardized or age-gender-standardized). Instead, we calculated the rates regarding the Spanish population and the total number of hospital admissions related to chronic hepatitis C. Fifthly, HCV infection was defined by the presence of anti-HCV antibodies and not by the presence of serum HCV-RNA, which may provide an overestimation of patients infected with HCV. Besides, we could not evaluate the impact of HCV clearance with HCV therapy on epidemiological trend of hospital admissions, intra-hospital deaths, and costs related to chronic hepatitis C. Sixthly, DRGs was used to calculate costs through MBDS, but it may not be a precise method for calculate costs because different clinical conditions may have widely varying costs. Despite this, DRG system provides a uniform methodology to get hospital costs and it may be applied to all hospitals of a National Health System.

In spite of these limitations, we must highlight the strengths of our study, such as the description of hospital admissions, intra-hospital deaths, and costs trends related to chronic hepatitis C infection in each of the four clinical stages studied (CC, ESLD, HCC and LT), in a nationwide study, over a period of 15 years, and with a very large sample size. These characteristics of our study allow us to provide a general picture of the actual situation for the entire Spanish population, unlike studies in individual hospitals.

## 8. Conclusions

In summary, the initial upward trend of the disease burden in chronic hepatitis C has changed during the 21st century (2000–2015) in Spain, improving in many parameters after 2004–2007, particularly in the last calendar period (2012–2015).

## Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study may be available from the corresponding author upon reasonable request.

## Authorship/contributions

Conceptualization: SR and VB.  
Data curation: AAM.  
Formal analysis: AAM, SR, and IM.  
Funding acquisition: SR and VB.  
Investigation and methodology: AAM and IM.  
Project Administration: VB.  
Supervision and visualization: SR and VB.  
Writing – original draft preparation: IM, SR, and VB.  
Writing – Review & Editing: PR.  
All the authors read and approved the final manuscript.

## Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

## Acknowledgments

We wish to thank to the Spanish Ministry of Health and Social Policy for providing the records of the Minimum Basic Data Set (MBDS).

## Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.ejim.2020.02.002](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.02.002).

## References

- [1] World Health Organization. WHO fact sheets Hepatitis C. Available: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> [Accessed: 08-Jul-2019]. 2019.
- [2] Polaris Observatory HCVC. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(3):161–76.
- [3] European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis C. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm 2019.
- [4] Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España. Resultados del 2° estudio de seroprevalencia en España (2017–2018) Madrid: ministerio de Sanidad. Consumo Bienestar Social 2019.
- [5] Lingala S, Ghany MG. Natural history of hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44(4):717–34.
- [6] Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34(5):730–9.
- [7] Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61(1 Suppl):S58–68.
- [8] Baden R, Rockstroh JK, Buti M. Natural history and management of hepatitis C: does sex play a role? *J Infect Dis* 2014;3:S81–5. 209 Supp.
- [9] Esteban R, Buti M. Triple therapy with boceprevir or telaprevir for treatment naive HCV patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(4):445–53.
- [10] European Association for Study of L. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60(2):392–420.
- [11] European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL recommendations on treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66(1):153–94.
- [12] Martinello M, Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ, Matthews GV. Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15(7):412–24.
- [13] Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Saez-Zafra M. Comorbidity, concomitant medication, use of resources and healthcare costs associated with chronic hepatitis C virus carriers in Spain. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41(4):234–44.
- [14] Cacoub P, Buggisch P, Carrion JA, et al. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis c infection in Europe. *J Viral Hepat* 2018;25(7):811–7.
- [15] Miquel M, Cleries M, Vergara M, Vela E. Economic burden of cirrhosis in Catalonia: a population-based analysis. *BMJ Open* 2018;8(3):e018012.
- [16] Juanbeltz R, Perez-Garcia A, Aguina A, et al. Progress in the elimination of hepatitis C virus infection: a population-based cohort study in Spain. *PLoS ONE* 2018;13(12):e0208554.
- [17] Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-Associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2018;155(2):411–21. e414.
- [18] Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019;393(10179):1453–64.
- [19] Jones EA, Linas BP, Truong V, Burgess JF, Lasser KE. Budgetary impact analysis of a primary care-based hepatitis C treatment program: effects of 340B drug pricing program. *PLoS ONE* 2019;14(3):e0213745.
- [20] Julicher P, Chulanov VP, Pimenov NN, Chirkova E, Yankina A, Galli C. Streamlining the screening cascade for active Hepatitis C in Russia: a cost-effectiveness analysis. *PLoS ONE* 2019;14(7):e0219687.
- [21] Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. Registro de Actividad de Atención Especializada. RAE-CMBD [<https://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>] In:2016.
- [22] Boix R, Cano R, Gallego P, et al. Hepatitis C hospitalizations in Spain, 2004–2013: a retrospective epidemiological study. *BMC Health Serv Res* 2017;17(1):461.
- [23] Razavi H, Waked I, Sarrazin C, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat* 2014;21:34–59. Suppl 1.
- [24] Xu F, Tong X, Leidner AJ. Hospitalizations and costs associated with hepatitis C and advanced liver disease continue to increase. *Health Aff (Millwood)* 2014;33(10):1728–35.
- [25] Silva MJ, Rosa MV, Nogueira PJ, Calinas F. Ten years of hospital admissions for liver cirrhosis in Portugal. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27(11):1320–6.
- [26] Beste LA, Leipertz SL, Green PK, Dominitz JA, Ross D, Ioannou GN. Trends in burden of cirrhosis and hepatocellular carcinoma by underlying liver disease in US veterans, 2001–2013. *Gastroenterology* 2015;149(6):1471–82. e1475; quiz e1417–1478.
- [27] Powell EE, Skoien R, Rahman T, et al. Increasing hospitalization rates for cirrhosis: overrepresentation of disadvantaged Australians. *E Clin Med* 2019;11:44–53.
- [28] Nguyen GC, Segev DL, Thuluvath PJ. Nationwide increase in hospitalizations and hepatitis C among inpatients with cirrhosis and sequelae of portal hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(9):1092–9.
- [29] Kim D, Cholaneril G, Li AA, et al. Trends in hospitalizations for chronic liver disease-related liver failure in the United States. *Liver Int* 2019:2005–14.
- [30] Schaefer B, Viveiros A, Al-Zoairy R, et al. Disease burden of hepatitis C in the Austrian state of tyrol – Epidemiological data and model analysis to achieve elimination by 2030. *PLoS ONE* 2018;13(7):e0200750.
- [31] Sibley A, Han KH, Abourached A, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus infections with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat* 2015;3:21–41. 22 Suppl 4.

- [32] Alavi M, Law MG, Valerio H, et al. Declining hepatitis C virus-related liver disease burden in the direct-acting antiviral therapy era in New South Wales, Australia. *J Hepatol* 2019;71(2):281–8.
- [33] Chen Q, Ayer T, Bethea E, et al. Changes in hepatitis C burden and treatment trends in Europe during the era of direct-acting antivirals: a modelling study. *BMJ Open* 2019;9(6):e026726.
- [34] Kileng H, Bernfort L, Gutteberg T, et al. Future complications of chronic hepatitis C in a low-risk area: projections from the hepatitis c study in Northern Norway. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):624.
- [35] Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58(3):593–608.
- [36] Kim D, Li AA, Gadiparthi C, et al. Changing trends in etiology-based annual mortality from chronic liver disease, from 2007 through 2016. *Gastroenterology* 2018;155(4):1154–63. e1153.
- [37] Ly KN, Xing J, Kleven RM, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med* 2012;156(4):271–8.
- [38] Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, et al. Inpatient resource utilization, disease severity, mortality and insurance coverage for patients hospitalized for hepatitis C virus in the United States. *J Viral Hepat* 2015;22(2):137–45.
- [39] Myers RP, Liu M, Shaheen AA. The burden of hepatitis C virus infection is growing: a Canadian population-based study of hospitalizations from 1994 to 2004. *Can J Gastroenterol* 2008;22(4):381–7.
- [40] Luo R, Greenberg A, Stone CD. Increasing volume but decreasing mortality of hospitalized hepatitis C patients in the United States, 2005 to 2011. *J Clin Gastroenterol* 2015;49(7):620–7.
- [41] Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis c en el sistema nacional de salud; Available: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/home.htm>. [Accessed: 29-Jul-2019]. 2015.
- [42] Tada T, Toyoda H, Yasuda S, et al. Natural history of liver-related disease in patients with chronic hepatitis C virus infection: an analysis using a Markov chain model. *J Med Virol* 2019.
- [43] Sie L, Gatto NM, Bancroft E. Hospitalizations due to hepatitis C in Los Angeles County, 2007–2009: case characteristics and factors associated with mortality. *J Viral Hepat* 2013;20(9):628–37.
- [44] McDonald SA, Innes HA, Aspinall E, et al. Prognosis of 1169 hepatitis C chronically infected patients with decompensated cirrhosis in the predirect-acting antiviral era. *J Viral Hepat* 2017;24(4):295–303.
- [45] Legido-Quigley H, Karanikolos M, Hernandez-Plaza S, et al. Effects of the financial crisis and Troika austerity measures on health and health care access in Portugal. *Health Policy (New York)* 2016;120(7):833–9.
- [46] Correia T, Dussault G, Pontes C. The impact of the financial crisis on human resources for health policies in three southern-Europe countries. *Health Policy (New York)* 2015;119(12):1600–5.
- [47] Pereira PL, Casanova AP, Sanz-Barbero B. A “Before and after” in the use of emergency services in Spain? The impact of the economic crisis. *Int J Health Serv* 2016;46(3):430–47.
- [48] Nuno Solinis R, Arratibel Ugarte P, Rojo A, Sanchez Gonzalez Y. Value of treating all stages of chronic hepatitis C: a comprehensive review of clinical and economic evidence. *Infect Dis Ther* 2016;5(4):491–508.
- [49] Kramer JR, Davila JA, Miller ED, Richardson P, Giordano TP, El-Serag HB. The validity of viral hepatitis and chronic liver disease diagnoses in veterans affairs administrative databases. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(3):274–82.
- [50] Galbraith JW, Donnelly JP, Franco RA, Overton ET, Rodgers JB, Wang HE. National estimates of healthcare utilization by individuals with hepatitis C virus infection in the United States. *Clin Infect Dis* 2014;59(6):755–64.





## 7.2. Tendencia epidemiológica de la sepsis en pacientes con ingresos hospitalarios por hepatitis C en España (2000-2015).

Álvaro-Meca A <sup>(‡)</sup>, Mate-Cano I <sup>(‡)</sup>, Ryan P, Briz V <sup>(\*)</sup>, Resino S <sup>(\*)</sup>. [Epidemiological trend of sepsis in patients with hospital admissions related to hepatitis C in Spain \(2000-2015\): A nationwide study](#). *J Clin Med*. 2020. 9(6): e1607. (A; FI= 3.30; Q1 Medicine, General & Internal; JCR 2020). PMID: 32466412. DOI: 10.3390/jcm9061607.

**Antecedentes:** La infección por hepatitis C predispone a otras enfermedades infecciosas como la sepsis. En este trabajo analizamos la tendencia epidemiológica de los ingresos, muertes y costes por sepsis en los pacientes ingresados con hepatitis C en España.

**Método:** Estudio retrospectivo de todas las hospitalizaciones en pacientes con hepatitis crónica C recogidas en el registro mínimo de datos español (CMDDB) entre 2000 y 2015.

**Resultados:** Se seleccionaron 868.523 ingresos hospitalarios en pacientes con hepatitis crónica C recogidos en el CMDDB durante 16 años. Entre ellos se seleccionaron 70.976 (8.17%) que desarrollaron una sepsis y 13.915 (19.61%) de ellos murieron durante su ingreso. Se observó una tendencia ascendente entre 2000–2003 y 2012–2015 en la tasa de ingresos relacionados con sepsis, (desde un 6.18% al 10.64%;  $p < 0.001$ ), el riesgo de ingreso por sepsis (de 1.31 a 1.55;  $p < 0.001$ ), y de coste por ingreso por sepsis (de 7198€ a más de 9497€;  $p < 0.001$ ). Sin embargo, se objetivó una tendencia descendente en la letalidad de la sepsis (desde 21.99% a 18.16%;  $p < 0.001$ ), el riesgo de muerte por sepsis (de 0.81 a 0.56;  $p < 0.001$ ), y la duración de la estancia hospitalaria (LOHS) (de 16.9 a 13.9;  $p < 0.001$ ). La tasa de infecciones causadas por gérmenes gram positivos y candidas decreció, mientras que las de gram negativos aumentaron a lo largo del periodo de estudio.

**Conclusiones:** La sepsis en pacientes con hepatitis C crónica ingresados en el hospital ha aumentado en el periodo 2000–2015 y ha supuesto una carga creciente para el sistema sanitario español. Sin embargo, también se describe una reducción significativa de la letalidad y la duración de la estancia media de estos pacientes. Así mismo se describen cambio en la prevalencia de los gérmenes que causan sepsis durante el periodo.





Article

# Epidemiological Trend of Sepsis in Patients with Hospital Admissions Related to Hepatitis C in Spain (2000–2015): A Nationwide Study

Alejandro Alvaro-Meca <sup>1,†</sup>, Irene Maté-Cano <sup>2,3,†</sup> , Pablo Ryan <sup>4,5</sup> , Verónica Briz <sup>2,\*,‡</sup> and Salvador Resino <sup>2,\*,‡</sup>

<sup>1</sup> Department of Preventive Medicine & Public Health, Rey Juan Carlos University, 28933 Alcorcón, Madrid, Spain; Alejandro.alvaro@urjc.es

<sup>2</sup> Laboratory of Reference and Research in Viral Hepatitis, National Centre for Microbiology, Institute of Health Carlos III, 282220 Majadahonda, Madrid, Spain; irmate@hotmail.com

<sup>3</sup> Primary Care Center “Ensanche de Vallecas”, SERMAS, 28051 Madrid, Spain

<sup>4</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Leonor, 28031 Madrid, Spain; pabloryan@gmail.com

<sup>5</sup> Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), 28009 Madrid, Spain

\* Correspondence: veronica.briz@isciii.es (V.B.); sresino@isciii.es (S.R.); Tel.: +34-91-8223828 (V.B.); +34-91-8223266 (S.R.)

† Both first authors contributed equally to this study.

‡ Both last authors contributed equally to this study.

Received: 6 April 2020; Accepted: 22 May 2020; Published: 26 May 2020



**Abstract:** Background: Hepatitis C virus (HCV) infection predisposes patients to other infectious diseases, such as sepsis. We aimed to analyze epidemiological trends of sepsis-related admissions, deaths, and costs in hospital admissions with chronic hepatitis C who had a hospital admission in Spain. Methods: We performed a retrospective study of all hospitalizations involving chronic hepatitis C in the Spanish Minimum Basic Data Set (MBDS) between 2000 and 2015. This period was divided into four calendar periods (2000–2004, 2005–2007, 2008–2011, and 2012–2015). Results: We selected 868,523 hospital admissions of patients with chronic hepatitis C over 16 years in the Spanish MBDS. Among them, we found 70,976 (8.17%) hospital admissions of patients who developed sepsis, of which 13,915 (19.61%) died during admission. We found an upward trend, from 2000–2003 to 2012–2015, in the rate of sepsis-related admission (from 6.18% to 10.64%;  $p < 0.001$ ), the risk of sepsis-related admission (from 1.31 to 1.55;  $p < 0.001$ ), and the sepsis-related cost per hospital admission (from 7198€ to above 9497€;  $p < 0.001$ ). However, we found a downward trend during the same study period in the sepsis case-fatality rate (from 21.99% to 18.16%;  $p < 0.001$ ), the risk of sepsis-related death (from 0.81 to 0.56;  $p < 0.001$ ), and the length of hospital stay (LOHS) (from 16.9 to 13.9;  $p < 0.001$ ). Moreover, the rate of bacterial Gram-positive and candidiasis infections decreased, while Gram-negative microorganisms increased from 2000–2003 to 2012–2015. Conclusions: Sepsis, in chronic hepatitis C patients admitted to the hospital, has increased the period 2000–2015 and has been an increasing burden for the Spanish public health system. However, there has also been a significant reduction in lethality and LOHS during the study period. In addition, the most prevalent specific microorganisms have also changed in this period.

**Keywords:** hepatitis C; sepsis; hospital admission; mortality; epidemiology; hospital resources

## 1. Introduction

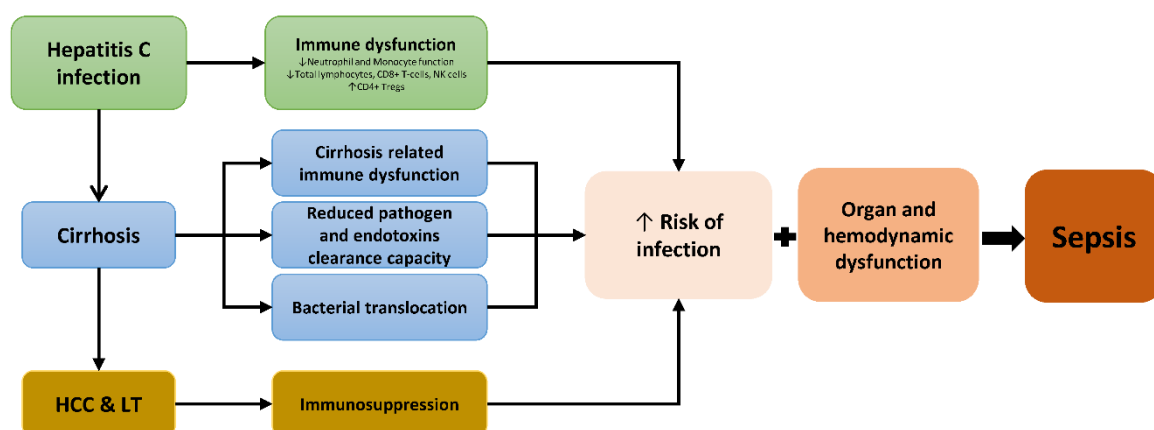
The World Health Organization (WHO) has estimated that there are around 71 million individuals with chronic hepatitis C worldwide, many of whom are unaware of their hepatitis C virus (HCV)

infection [1]. Spain had one of the highest HCV infection prevalences in Europe in 2013 [2], with values around 1.5% for HCV antibodies and 1.2% for plasma HCV-RNA. However, this situation has changed after the appearance of the direct-acting antivirals (DAAs) with a prevalence of antibodies against HCV of 0.8% and active HCV infection of 0.22% [3].

Chronic hepatitis C causes persistent liver inflammation, leading to the development of cirrhosis in approximately 10–20% of patients after 20–30 years of infection. Cirrhotic patients have an annual risk of hepatocellular carcinoma (HCC) around 1–5% and a 3–6% annual risk of hepatic decompensation. After an episode of decompensation, the risk of death in the following year is between 15% and 20% [4]. Moreover, chronic hepatitis C causes a substantial economic cost on the National Health Services in Europe, mainly due to the management of patients with advanced liver disease stages [5–8].

HCV-infected patients are also predisposed to other infectious diseases [9–11], possibly because it shares transmission routes with these pathogens or due to the dysregulation of the immune system that appears during chronic hepatitis C, particularly in the advanced stage of cirrhosis [12,13]. Alvaro-Meca et al. (2016) found that HCV-infected patients with decompensated cirrhosis have a higher incidence of sepsis than patients with compensated cirrhosis admitted to the intensive care unit (ICU) [14].

HCV causes immune dysfunction [15], which could increase the vulnerability to bacterial infections regardless of cirrhosis, in particular, sepsis and lower respiratory tract, reproductive, and urinary tract infections [16] (Figure 1). Cirrhosis, per se, increases the risk of infection by causing neutrophil and macrophage dysfunction, an increase of proinflammatory cytokines, bacterial translocation, and a decreased clearance of endotoxins [12,13,17] (Figure 1). This pathophysiological process can trigger cirrhosis-associated immune dysfunction (CAID) in decompensated cirrhosis, accompanied by bacterial infections and sepsis. [12,13] (Figure 1).



**Figure 1.** Summary of the relationship among hepatitis C infection, cirrhosis, immune system, bacterial infection, and sepsis. Abbreviations: HCC, hepatocellular carcinoma; LT, liver transplantation; NK, natural killer.

HCV treatment has changed substantially in the last years [18]. Until 2012, pegylated (peg)-interferon (IFN)/ribavirin (RBV) was the only treatment option for chronic HCV infection in Spain, with a very low rate of sustained virological response SVR (40–55%) [19]. Then, in 2011, the first generation of DAAs appeared (boceprevir, telaprevir, and simeprevir), which were used with peg-IFN/RBV, reaching response rates between 65–85% [19]. Finally, in 2014, the second generation of DAAs (such as sofosbuvir, ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir, and paritaprevir among others) became available in combination with peg-IFN- $\alpha$ /RBV, reaching response rates between 80–95%, and in IFN-free therapies, with SVR rates >95% [19]. Furthermore, all-oral DAAs treatments are safer and shorter in duration than previous IFN-based therapies.

Sepsis is described as a life-threatening dysfunction of the organs caused by a dysregulated response to infection by the host [20]. Sepsis is the primary cause of death from infection, especially

if not recognized and treated promptly, affecting millions of people worldwide. [21–23]. The rise in the incidence of sepsis has promoted global efforts to improve its diagnosis and management, which has reduced intra-hospital deaths from sepsis worldwide [24]. Thus, the case-fatality rate (CFR) has decreased in most developed countries [25–27], although the CFR of sepsis remains higher than other relevant pathologies such as cancer and Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) [28].

The incidence of sepsis fluctuates across the world, and in most developed countries, sepsis has progressively increased during the last decades [23]. Sepsis is also a substantial economic burden worldwide because patients with sepsis require a high expenditure on hospital resources, and the costs of sepsis are quite high [26,29].

### *Objective*

Both chronic hepatitis C infection and sepsis are major health problems worldwide. Since hepatitis C infection increases the risk of bacterial infections and sepsis, improvements in HCV treatment might have an impact on sepsis. In this study, we aimed to analyze the epidemiological trend of sepsis-related admissions, deaths, and costs in hospital admission with chronic hepatitis C who had a hospital admission during the 2000–2015 period in Spain.

## **2. Methods**

### *2.1. Study Design*

We carried out a nationwide population-based retrospective study of all hospitalizations involving chronic hepatitis C in the Spanish Minimum Basic Data Set (MBDS) between 1 January 2000 and 31 December 2015.

### *2.2. Data Source*

Data were obtained from the MBDS of the Ministry of Health, Consumption, and Social Welfare (MHCSW). The MBDS is a database that contains epidemiological and clinical data recorded at the time of hospital discharge: identification number (encrypted), dates of birth, sex, hospital admissions and discharge, up to 14 diagnosis codes according to the International Classification of Diseases, 9th ed., Clinical Modification (ICD-9-CM), and outcome at discharge. All these data are anonymized, making it impossible to verify if a patient was admitted more than once during the time considered. However, it is possible to identify various admissions of the same patient in the same hospital. The Spanish MHCSW sets strict standards for the maintenance of the MBDS and performs periodic checks. The MBDS covers around 92% of hospital discharges registered in Spanish hospitals, 84% in public hospitals and 16% in private hospitals [30]. The National Health System provides free medical care to 99.5% of the Spanish population.

### *2.3. Ethics Statement*

The Spanish MBDS is regulated by the Law of Spain, which requires personal data related to the health of patients to Spanish hospitals. This transferred database was anonymized, so it was not necessary to obtain informed consent from patients. The MHCSW revised our protocol of investigation and confirmed that our study fulfilled all ethical considerations according to Spanish legislation. Our study was approved by the Research Ethics Committee (Comité de Ética de la Investigación y de Bienestar Animal) of the Instituto de Salud Carlos III (Madrid, Spain) (Ref.: P36\_2019-v2).

### *2.4. ICD-9-CM Codes and Patients*

The ICD-9-CM codes used in this study are shown in Supplemental Table S1. The included hospital admissions were coded in the MBDS with a diagnosis of chronic hepatitis C (ICD-9-CM: 070.44, 070.51, 070.54, 070.70, 070.71, or V02.62). Hospital admissions with hepatitis B were excluded. Then, we selected those patients that had sepsis (presence of bacterial or fungal infections and organ

dysfunction). Namely, we selected all hospitalizations with ICD-9-CM codes for bacterial and fungal infections (ICD-9-CM codes used by Angus et al. [21]; see Supplementary Table S1) and a diagnosis of acute organ dysfunction (ICD-9-CM codes used by Angus et al. [21], Dombrovskiy et al. [31], and Shen et al. [32]; see Supplementary Table S1).

We also explored specific microorganisms in the hospital admissions with a sepsis diagnosis (see Supplementary Table S1), among which are: (i) Gram-positive (+): staphylococci (coagulase-negative staphylococci and *Staphylococcus aureus*), streptococci, enterococci; (ii) Gram-negative (−): *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Haemophilus influenzae*, *Serratia*; and (iii) Fungal infection: candidiasis, aspergillosis, and zygomycosis. We only showed microorganisms with a prevalence higher than 1%.

## 2.5. Main Study Variables

The primary outcome variables were: (1) sepsis-related admission: hospital admission with sepsis; (2) sepsis-related death: in-hospital-death among hospital admission with sepsis; (3) length of hospital stay (LOHS): number of days that patients spend in hospital; and (4) sepsis-related costs: cost related to hospital admissions. We also analyzed the presence of codes for specific microorganisms related to sepsis (see Supplementary Table (ST) S1).

The main study factor was the time stratified into four calendar periods: (a) from 2000 to 2003 (2000–2003); (b) from 2004 to 2007 (2004–2007); (c) from 2008 to 2011 (2008–2011); and (d) from 2012 to 2015 (2012–2015).

## 2.6. Statistical Analyses

The rate of sepsis-related admissions was calculated as the number of hospital admissions with sepsis and chronic hepatitis C divided by all hospital admissions coded in the MBDS with a diagnosis of chronic hepatitis C. In the same way, CFR was estimated as the proportion of hospitalized chronic HCV-infected patients with sepsis that died. The prevalence and CFR of specific microorganisms was calculated as the ratio between the number of times a particular microorganism was found and the number of hospital admissions or those patients with hospital admission who died. All rates were expressed in percentages.

The LOHS was calculated as the difference between the date of discharge or death and the date of hospital admission. Hospital discharge on the same day was considered to be a one day stay. Sepsis-related costs were calculated using diagnosis-related groups (DRG) data extracted from the MBDS [30], and adjusting by the inflation increment of that same period in Spain.

Categorical data and proportions were analyzed using the chi-squared test or Fisher's exact test, as required. Continuous variables were analyzed by the Kruskal–Wallis test. The temporal trend was evaluated using the Extended Mantel Haenszel Chi-Square for linear trend for categorical variables and Mann–Kendall Trend Test for continuous variables in Y values.

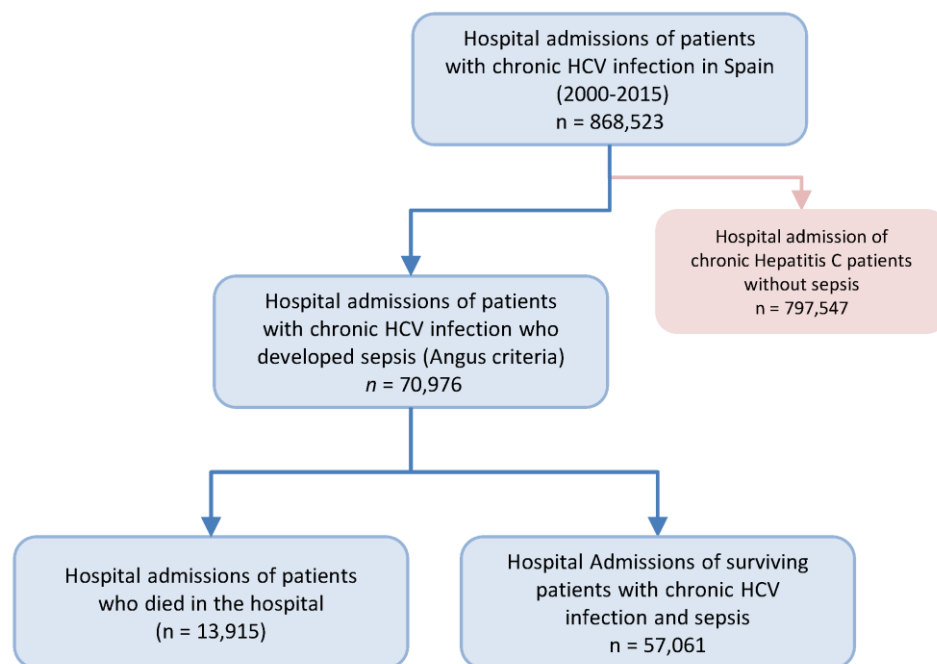
We also calculated the odds ratio (OR) of sepsis-related admission and sepsis-related death, according to the calendar period, by using logistic regression models adjusted by the main clinical and epidemiological covariates. The risk of sepsis was adjusted by gender, age, urgent admission, surgical condition, Charlson index, and liver disease severity. The risk of sepsis-related death was adjusted by gender, age, urgent admission, surgical condition, Charlson index, length of stay, liver disease severity, number of acute organ dysfunction, organism-specific sepsis, and site of infection.

Statistical analysis was performed using the R statistical package version 3.1.1 (GNU General Public License) [33]. All tests were two-tailed with  $p$ -values < 0.05 considered significant.

### 3. Results

#### 3.1. Study Population

Overall, 868,523 hospital admissions of patients with chronic HCV infection over 16 years were selected in the Spanish MBDS during the study period (2000–2015). Among them, we found 70,976 (8.17%) hospital admissions of patients who developed sepsis, of which 13,915 (19.61%) died in the hospital (Figure 2).



**Figure 2.** Flow chart of the selection of hospital admissions, who were included in this study, with chronic hepatitis C and sepsis in Spain (1997 to 2014).

Table 1 shows the characteristics of hospital admissions of patients with hepatitis C and sepsis. Overall, most were men (>60%) with a median age of around 60 years, and drugs were the most frequent substance of abuse. The vast majority had an urgent admission (>90%) and a Charlson co-morbidity index higher than 4. End-stage liver disease was the most frequent liver-related clinical event. As for the characteristics related to sepsis, we found that more than half of hospital admissions only had one acute organ dysfunction, being kidney and lung the most frequent. The respiratory system was the most frequent site of infection.

#### 3.2. The Trend of Sepsis-Related Admission and Sepsis-Related Death

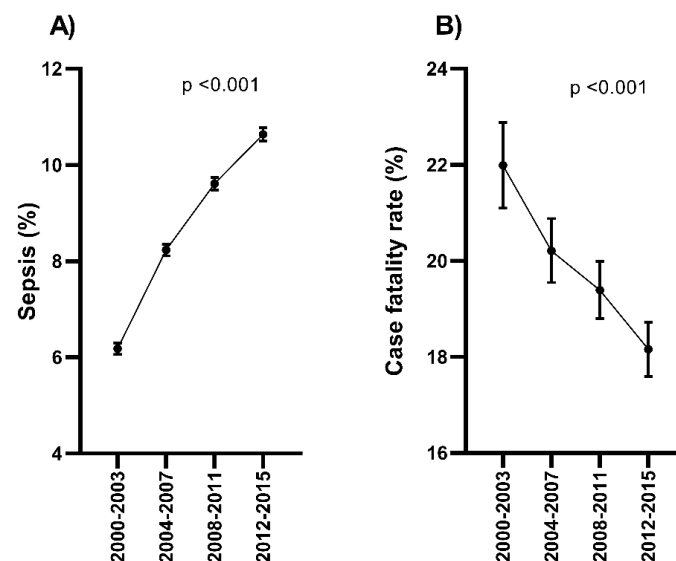
We found a significant upward trend, from 2000–2003 to 2012–2015, in the rate of hospital admissions with sepsis (from 6.18% to 10.64%;  $p < 0.001$ ; Figure 3A), while the CFR of sepsis showed a significant downward trend (from 21.99% to 18.16%;  $p < 0.001$ ; Figure 3B) during the same study period (full description in Table S2).

**Table 1.** Epidemiological and clinical characteristics of hospital admissions of patients with chronic hepatitis C and sepsis in Spain (2000–2015).

	Entire Period	2000–2003	2004–2007	2008–2011	2012–2015	<i>p</i> -Value (*)
<b>No. of Hospital Admissions</b>	70,976	10,723	17,463	20,832	21,958	
<b>Gender (Male)</b>	44,825 (63.2%)	6781 (63.2%)	11,227 (64.3%)	13,102 (62.9%)	13,715 (62.5%)	0.006
<b>Age (Years)</b>	60 (16.7)	57.4 (17.9)	58.6 (17.2)	60.2 (16.5)	62.3 (15.5)	<0.001
≥50 Years	46,544 (65.6%)	6508 (60.7%)	10,501 (60.1%)	13,223 (63.5%)	16,312 (74.3%)	<0.001
<b>Substances of Abuse</b>						
Drugs	23,819 (33.6%)	3223 (30.1%)	5913 (33.8%)	7384 (35.4%)	7299 (33.2%)	<0.001
Alcohol	7881 (11.1%)	950 (8.8%)	1787 (10.2%)	2391 (11.5%)	2753 (12.5%)	<0.001
Tobacco	14,571 (20.5%)	1651 (15.4%)	3476 (19.9%)	4636 (22.2%)	4808 (21.9%)	<0.001
<b>Urgent Admission</b>	64,398 (90.7%)	9573 (89.3%)	15,760 (90.2%)	18,927 (90.8%)	20,138 (91.7%)	<0.001
<b>Surgical Condition</b>	7251 (10.2%)	1163 (10.8%)	1853 (10.6%)	2081 (9.9%)	2154 (9.8%)	0.001
<b>Charlson Index</b>	4.9 (2.9)	4.8 (2.7)	4.9 (2.8)	4.9 (2.9)	4.9 (2.9)	<0.001
<b>Liver Disease Severity</b>						
Non-Complicated Hepatitis C	39,077 (55.1%)	5764 (53.7%)	9690 (55.5%)	11,625 (55.8%)	11,998 (54.6%)	0.418
Compensated Cirrhosis	23,000 (32.4%)	3311 (30.9%)	5498 (31.5%)	6684 (32.1%)	7507 (34.2%)	<0.001
End-Stage Liver Disease	26,207 (36.9%)	4327 (40.3%)	6577 (37.6%)	7569 (36.3%)	7734 (35.2%)	<0.001
Hepatocellular Carcinoma	4222 (5.9%)	471 (4.4%)	901 (5.1%)	1295 (6.2%)	1555 (7.1%)	<0.001
Liver Transplant	1982 (2.8%)	217 (2.0%)	428 (2.4%)	637 (3.1%)	700 (3.2%)	<0.001
<b>Number of Acute Organ Dysfunction</b>						
Average	1.3 (0.7)	1.2 (0.6)	1.3 (0.6)	1.3 (0.7)	1.4 (0.7)	<0.001
1	54,622 (77%)	8852 (82.5%)	13,746 (78.7%)	15,970 (76.6%)	16,054 (73.1%)	<0.001
2	12,008 (16.9%)	1451 (13.5%)	2824 (16.2%)	3507 (16.8%)	4226 (19.2%)	<0.001
>2	4346 (6.1%)	420 (3.9%)	893 (5.1%)	1355 (6.5%)	1678 (7.6%)	<0.001
<b>Acute Organ Dysfunction</b>						
Cardiovascular	6721 (9.5%)	870 (8.1%)	1547 (8.8%)	2088 (10%)	2216 (10.1%)	<0.001
Hematologic	9487 (13.4%)	1251 (11.7%)	2204 (12.6%)	2649 (12.7%)	3383 (15.4%)	<0.001
Hepatic	14,542 (20.5%)	2931 (27.3%)	4167 (23.8%)	4220 (20.2%)	3224 (14.7%)	<0.001
Neurologic	3024 (4.3%)	494 (4.61%)	711 (4.1%)	835 (4%)	984 (4.5%)	0.898
Renal	21,264 (30%)	2752 (25.6%)	4559 (26.1%)	6064 (29.1%)	7889 (35.9%)	<0.001
Respiratory	35,023 (49.3%)	4579 (42.7%)	8568 (49.1%)	10,755 (51.6%)	11,121 (50.6%)	<0.001
Metabolic	3420 (4.8%)	294 (2.7%)	628 (3.6%)	1002 (4.8%)	1496 (6.8%)	<0.001
<b>Site of Infection</b>						
Respiratory	32,864 (46.3%)	4999 (46.6%)	8304 (47.5%)	9662 (46.4%)	9899 (45.1%)	<0.001
Digestive	23,528 (33.1%)	3984 (37.1%)	5964 (34.1%)	6795 (32.6%)	6785 (30.9%)	<0.001
Genitourinary	16,576 (23.4%)	2420 (22.6%)	3862 (22.1%)	4811 (23.1%)	5483 (24.9%)	<0.001

Values are expressed as absolute number (percentage) and mean (standard deviation). *p*-values: (\*), the temporal trend was evaluated using the Extended Mantel Haenszel Chi-Square for linear trend for categorical variables and the Mann–Kendall Trend Test for continuous variables in Y values.

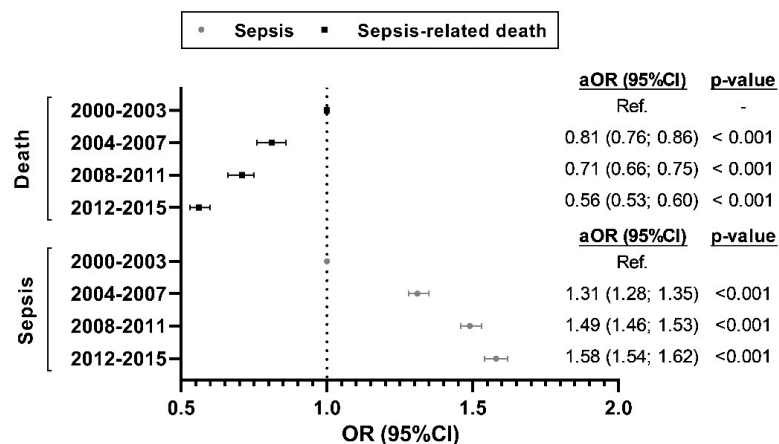




**Figure 3.** Temporal trend of the sepsis rate (regarding all hospital admissions with a diagnosis of chronic HCV infection, %) and the sepsis-related death (regarding chronic HCV-infected patients with (A) hospital admission and sepsis, (B) CFR, %) in Spain (2000–2015). Statistic: Values were expressed as percentages. The Extended Mantel Haenszel Chi-Square was used to calculate the linear trend from 2000–2003 to 2012–2015. Abbreviations: HCV, hepatitis C virus; CFR, case-fatality rate.

### 3.3. Temporal Trend of the Risk of Sepsis-Related Admission and Sepsis-Related Death

For sepsis-related admissions, the adjusted OR (aOR), using 2000–2003 as reference, had a significantly increasing trend during the whole follow-up period (from 1.31 to 1.58;  $p < 0.001$ ). The last three calendar periods (2004–2007, 2008–2011, and 2012–2015) showed significant differences ( $p < 0.001$ ) concerning the initial period (2000–2003) (Figure 4, full description in Table S3).

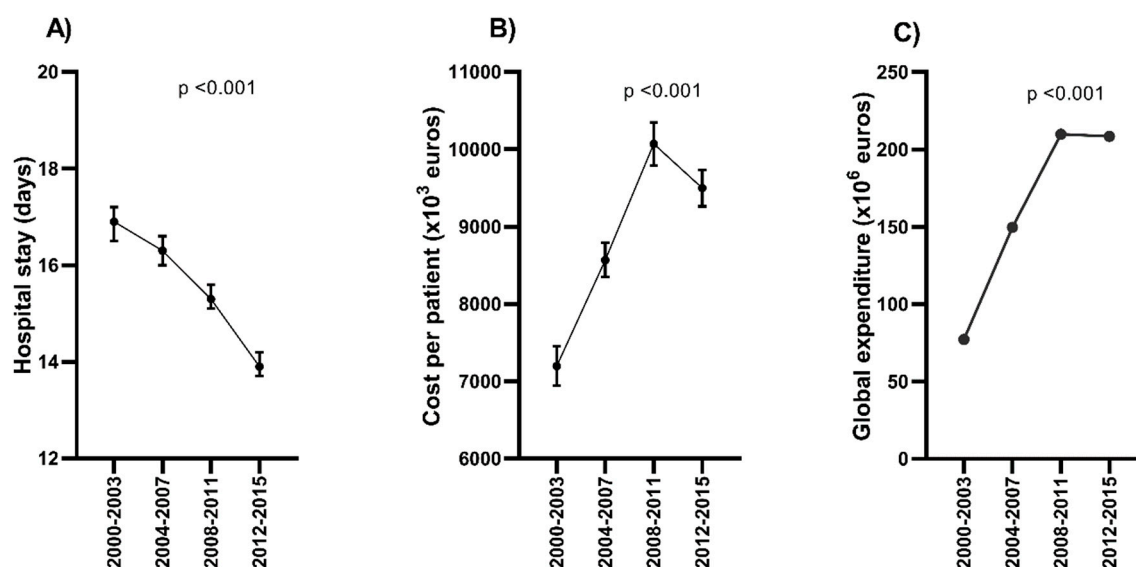


**Figure 4.** Temporal trend of the risk of sepsis (regarding all hospital admissions with a diagnosis of chronic HCV infection) and the risk of sepsis-related death (regarding chronic HCV-infected patients with hospital admission and sepsis) in Spain (2000–2015). Statistic: Values were expressed as odds ratios (OR) and 95% of confidence intervals (95%CI).  $p$ -values were calculated by logistic regression analysis. Abbreviations: HCV, hepatitis C virus; aOR, adjusted odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

For sepsis-related death, the aOR, referring to 2000–2003, had a significant downward trend during the follow-up (from 0.81 to 0.56;  $p < 0.001$ ), and the last three calendar periods showed significant differences ( $p < 0.001$ ) concerning the initial period (2000–2003) (Figure 4, full description in Table S3).

### 3.4. Trends in Costs for Hospital Admission with Sepsis

The average LOHS was 15.3 days during the whole study period. The LOHS values were lower in survivors than in non-survivors (15.3 vs. 16.1;  $p < 0.001$ ). Furthermore, the LOHS decreased from 16.9 to 13.9 between 2000 and 2015 ( $p < 0.001$ ), particularly after 2007 (Figure 5A, full description in Table S4).



**Figure 5.** Temporal trend of (A) the length of hospital stay and (B,C) the cost in hospital admissions of patients chronic hepatitis C and sepsis in Spain (2000–2015). Statistic: Values expressed as mean [95% Confidence Interval (CI)]. The linear trend, from 2000–2003 to 2012–2015, was calculated by the Mann–Kendall Trend Test. Abbreviations: HCV, hepatitis C virus.

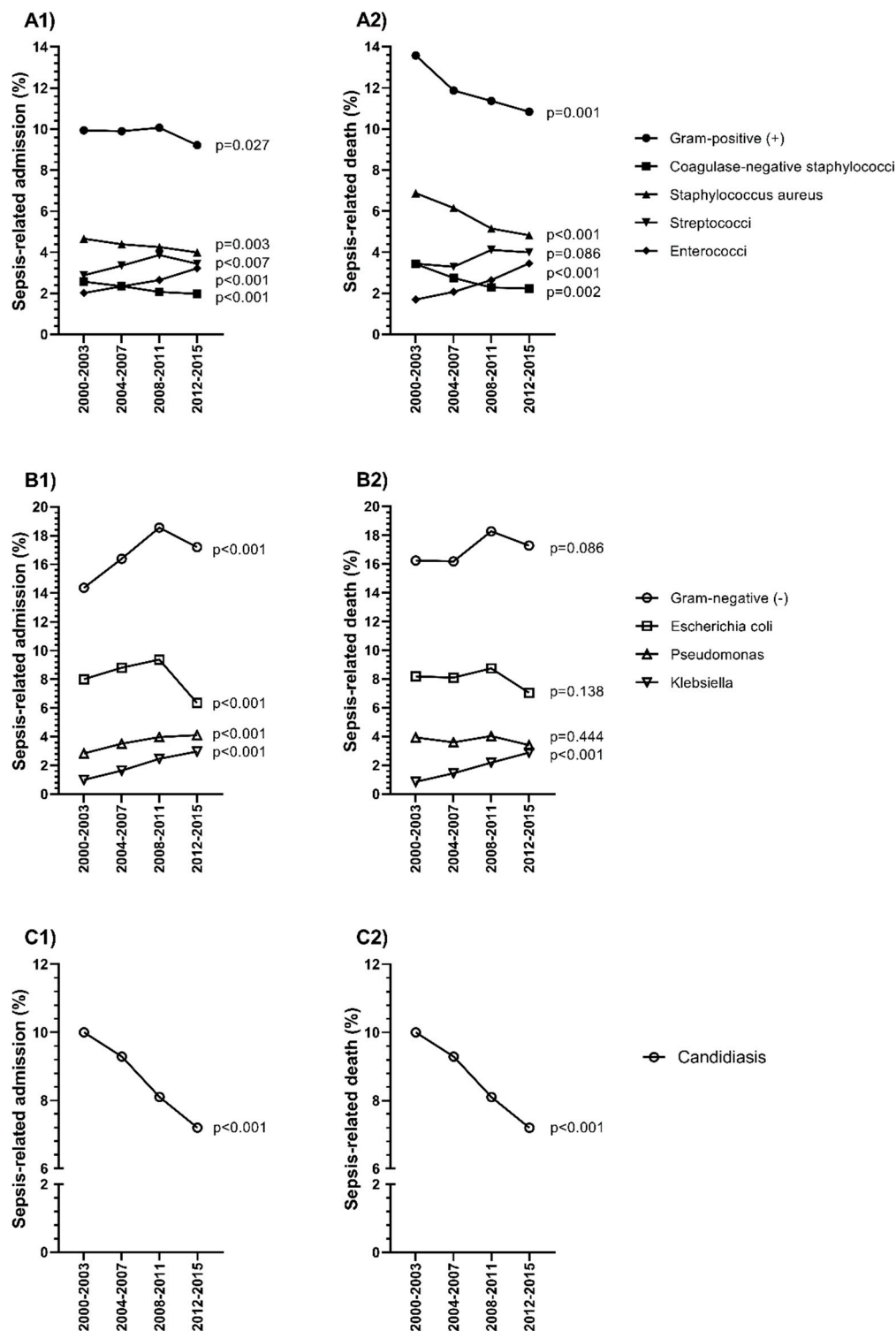
The average hospital cost per hospital admission was 9089€ during the whole study period. Furthermore, the average hospital cost per hospital admission increased from 7198€ to above 10,000€ between 2000 and 2011 ( $p < 0.001$ ), but then decreased to 9497€ in 2012–2015 (Figure 5B, full description in Table S4).

The average national cost for hospitalization was 645.1 M€ during the whole study period. The total expenditure increased from 77.1 M€ in 2000–2003 to over 200 M€ after 2007 ( $p < 0.001$ ), and then it stabilized (Figure 5C, full description in Table S4).

### 3.5. Epidemiological Trends of Specific Microorganisms

Overall, the more frequent microorganisms were staphylococci among Gram (+), *Escherichia coli* among Gram (−), and *Candida* among fungi (see Supplementary Table S5).

For sepsis-related admissions, the rate of Gram positives (+) showed a slightly significant downward trend (from 9.94% to 9.22%;  $p = 0.027$ , Figure 6A1, full description in Table S5), while the rate of Gram-negatives (−) showed a significant upward trend (from 14.37% to 17.2%;  $p < 0.001$ ; Figure 6B1, full description in Table S5). Within the Gram (+), we found a significant downward trend for coagulase-negative staphylococci (from 2.57% to 1.97%;  $p < 0.001$ ) and *Staphylococcus aureus* (from 4.66% to 3.99%;  $p = 0.003$ ). In contrast, we found a significant upward trend for Streptococci (from 2.88% to 3.44%;  $p = 0.007$ ) and Enterococci (from 2.02% to 3.22%;  $p < 0.001$ ). Within the Gram (−), we found a significant upward trend for *Pseudomonas* (from 2.84% to 4.11%;  $p < 0.001$ ) and *Klebsiella* (from 1% to 2.97%;  $p < 0.001$ ), but a significant downward trend for *Escherichia coli* (from 8% to 6.35%;  $p < 0.001$ ) was also found. Moreover, a decrease in candidiasis was observed (from 10% to 7.2%;  $p < 0.001$ ), (Figure 6C1, full description in Table S5).



**Figure 6.** Temporal trend of microorganism specific rate (not including unknown) linked to sepsis and sepsis-related death in hospital admissions of patients with chronic hepatitis C and sepsis in Spain (2000–2015). (A1): Sepsis-related admission with diagnosis of Gram-positive (+); (A2): Sepsis-related death with diagnosis of Gram-positive (+); (B1) Sepsis-related admission with diagnosis of Gram-negative (-); (B2) Sepsis-related death with diagnosis of Gram-negative (-); (C1) Sepsis-related admission with diagnosis of candidiasis; (C2) Sepsis-related death with diagnosis of candidiasis. Statistic: Values were expressed as percentages. The Extended Mantel Haenszel Chi-Square was used to calculate the linear trend from 2000–2003 to 2012–2015. Abbreviations: HCV, hepatitis C virus.

For sepsis-related death, the rate of Gram (+) showed a significant downward trend (from 13.57% to 10.84%;  $p < 0.001$ ; Figure 6A2, full description in Table S5), while the rate of Gram (−) was stable (from 16.24% to 17.28%;  $p = 0.086$ ; Figure 6B2, full description in Table S5). Within the Gram (+), we found a significant downward trend for coagulase-negative staphylococci (from 3.43% to 2.23%;  $p = 0.002$ ) and *Staphylococcus aureus* (from 6.87% to 4.82%;  $p < 0.001$ ); while a significant upward trend was found for Enterococci (from 1.7% to 3.46%;  $p < 0.001$ ). Within the Gram (−), a significant upward trend was only found for *Klebsiella* (from 0.85% to 2.88%;  $p < 0.001$ ). Moreover, we found a decrease in candidiasis (from 8.31% to 5.92%;  $p < 0.001$ ) (Figure 6C2, full description in Table S5).

#### 4. Discussion

In this retrospective study of hospital admissions of patients with chronic hepatitis C and sepsis in Spain during a 16-year period, from 2000 to 2015, we found that the rate of sepsis-related admissions, risk of sepsis, and sepsis-related costs increased, while the CFR of sepsis, risk of sepsis-related death, and LOHS decreased. We also found that the rate of bacterial Gram-positive and candidiasis decreased, while Gram-negative microorganisms increased during the follow-up. To our knowledge, this is the first study that analyzes the nationwide epidemiological trend of sepsis-related admissions in the chronic hepatitis C during the 21st century (2000–2015).

In this study, we found that the rate of sepsis-related admissions and the risk of sepsis-related admissions increased during the study period. Previous studies have documented the rise in hospital admissions, both in chronic hepatitis C [5,34] and in sepsis [35,36], in the 21st century in Spain. On the one hand, the rise in hepatitis C admissions is related to the natural history of HCV infection and the extensive exposure to hepatitis C virus due to blood derivatives not tested for hepatitis C between 1970 and 1990, and the use of intravenous drug injection specially in the 1980s [37]. As these patients got older, liver disease progressed, and the burden of chronic hepatitis C disease increased [38]. Additionally, cirrhosis increases the risk of infections due to unspecific immune dysfunctions added to the increased bacterial translocation [12,13,17], and the predisposition of patients infected with HCV to develop other infectious diseases [9–11]. Once the infection is established, the excessive immune response plus the hemodynamic dysfunction related to cirrhosis favors the development of sepsis [16]. On the other hand, sepsis incidence and mortality have also grown worldwide in recent decades [39], mainly due to the aging of the population [36], as well as to a higher prevalence of comorbidities, a more extensive use of immunosuppressive treatments and invasive procedures, nosocomial infections related to resistant microorganisms, and a better sepsis recognition and coding [40].

In our study, we found that the CFR of sepsis and the risk of sepsis-related death decreased during the 16-year study period, which is consistent with the overall upward trend found in prior studies [36,41]. In our opinion, the decrease in CFR of sepsis is very relevant given the increase in the age, urgent admission, Charlson comorbidity index, and the number of acute organ dysfunction, all factors with a negative influence on the prognosis of patients. Furthermore, an increase in CFR has been reported in patients admitted to hospitals with chronic hepatitis C infection, regardless of the presence of sepsis [42–46]. Moreover, this downward trend can also be attributable to a greater awareness of the severity of sepsis and a general improvement in intensive care [24]. Additionally, coding practices could have become more inclusive due to increased awareness of sepsis during the last decade [47], which could include a higher number of less severe patients and increase the denominator for the calculation of CFR. The impact of the different antiviral treatments against HCV that have been used during the study period has to be taken into consideration (peg-IFN/ribavirin and DAAs). Although the SVR rates increased from 40% to 95% during the study period, HCV therapy has allowed reduction of the number of subjects with active HCV infection and slows down the progression of liver disease in a large percentage of the cured patients [48]. Despite these advances in HCV therapy, residual fibrosis may remain for a long time [48], and the vast majority of HCV-infected individuals remain undiagnosed and untreated, putting these patients at risk of progression to cirrhosis [49].

The LOHS is a useful measure since its reduction is a reflection of a faster recovery of patients and a reduction in hospital expenses and resources. In our study, the average LOHS was 15.4 days, which is longer than LOHS previously reported with the Spanish MBDS for general admissions of chronic HCV-infected patients (9.2 days) [5], but similar to that described for sepsis in Spain during the 21st century (15.3 days) [36]. Compared with data from other countries, there are similar differences since LOHS reported in chronic hepatitis C infected patients is around 4–7 days [46,50,51], and sepsis is between 10–15 days [21,27,52–54]. Therefore, patients included in the study resemble those with sepsis in the general population. Moreover, in our study, LOHS decreased during the study period, particularly after 2007. This trend is similar to that described in previous studies in the general population from Spain [36], the US [53–55], or Brazil [56]. In this case, in our study, the decreasing trend in LOHS is very relevant in the context of higher values of age, urgent admission, Charlson comorbidity index, and the number of acute organ dysfunction during the follow-up. As discussed above, this reduction in LOHS during the study period may be related to a general improvement in intensive care [24], more inclusive coding practices [47], and the impact of HCV treatments [19,48].

The trend of hospital costs (per patient and total) was inverse to the trend of LOHS and increased from 2000–2003 to 2008–2011, but hospital costs decreased (cost per patient) or stabilized (national expenditure) in the 2012–2015 period. Similar increases in the national expenditure of sepsis before 2012 have been found in Spain [36], the United States [53], and South Korea [57]; a comparable cost decline in the national expenditure of sepsis after 2012 was also described in Spain [36] and Brazil [56]. This decrease in hospital costs after 2011 could be due to the economic crisis [58–60] and the impact of other factors, such as greater adherence to treatment guidelines [25], the appearance of DAAs that increased the response rate of HCV therapy [61], and more inclusive coding practices [47].

Several studies have shown an increased risk of bacterial infection and sepsis in HCV-infected patients [14,15,62], even if they have not developed cirrhosis [10,16]. In HCV-infected patients, invasive pneumococcal disease [9] and *Staphylococcus aureus* infection [63] are among the most common bacterial infections. In cirrhotic patients, the endogen infections due to enteric Gram (–) bacteria and *Enterococcus* spp. are the leading causes of bloodstream infections. However, the improvement in patient management and the increased use of invasive procedures has increased the risk of exogenous infections, such as *Staphylococcus* spp. [64]. In sepsis, the main causative agents in the Spanish population are *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, and *Klebsiella* spp. [65,66]. In our study population, the most frequent microorganisms were Gram-negative bacilli, particularly *Escherichia coli*, followed by *Staphylococci*, particularly *Staphylococcus aureus* and *Streptococci*, *Enterococci*, *Pseudomonas* sp. and *Klebsiella* sp. in lower percentages. Therefore, overall, there is not a significant difference between our findings and previously published data regarding the microbiological profile of sepsis episodes, both in the general population and in cirrhotic patients.

We also observed significant changes in sepsis-related microorganisms during the study period. On the one hand, Gram (+) showed a decrease in *Staphylococcus* and an increase in *Streptococcus* and *Enterococcus* during the study period. On the other hand, Gram (–) showed a decrease in *Escherichia coli* and an increase in *Pseudomonas* and *Klebsiella*, particularly in sepsis-related admissions. In this regard, an overgrowth of potentially pathogenic bacteria in the gut has been reported in cirrhotic patients, predisposing to the development of infections in these patients [67]. However, the abundance of *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, and *Staphylococcus* in the gut microbiota in HCV-infected patients with cirrhosis decreases after HCV clearance with antiviral therapy [68], which could change the risk of infection.

Moreover, we found a high rate of candidiasis during the whole study period. Mucosal candidiasis is a limited tissue invasion, but once the microorganism penetrates the mucosal/skin surface, widespread hematogenous dissemination may occur [69]. Thus, invasive candidiasis is usually a consequence of a local or generalized defect in host defenses, together with an increased or abnormal colonization. Additionally, we found a decreasing trend in candidiasis rate during the study period. Again, as discussed above, this reduction could be related to a general improvement in intensive care



that leads to fewer infections [24,70], more inclusive coding practices that increases the denominator and reduces the rate [47], and the impact of HCV treatments that stops liver disease in the vast majority of cured patients [19,48].

### *Limitations and Strengths of the Study*

This is a retrospective study that uses the Spanish MBDS (administrative database), and this entails a series of limitations of this type of study: (i) absence of significant information such as treatments, previous hospitalizations, prognostic scores (Model for End-stage Liver Disease (MELD), Child-Pugh Turcotte (CPT), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), or Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)), community-acquired or nosocomial nature of sepsis, therapeutic procedures, cause of hospital admission, etc. All this clinical data would give us information on the severity of the chronic hepatitis C and sepsis, information that could be used to stratify the study population and fit the regression models. In this way, we could know if sepsis only increased in patients with advanced liver disease, but not in non-cirrhotic patients, or only in those patients with an infection acquired in the hospital but not from the community. (ii) Some inaccuracies in coding may have occurred, which could cause a misclassification bias. In this regard, we have not evaluated the potential accuracy of the Spanish MBDS for sepsis diagnosis. Additionally, sepsis was defined according to the Angus algorithm [21], which is well-established in sepsis epidemiology [27,41]. The Angus algorithm offers a reasonable but also imperfect approach to classifying patients with sepsis [71]. Furthermore, we did not use the ICD-9 codes for sepsis (995.91 and 995.92) nor septic shock (785.52) because these codes were incorporated in Spain after 2003 and patients admitted with severe sepsis and septic shock are usually incompletely documented and under-coded [72]. This misclassification bias can make our estimates less accurate and under-estimated. (iii) A significant percentage of private hospitals did not have any data, and therefore, the rates may be underestimated. However, these centers are only a small percentage of the total hospitals in Spain. Additionally, we must highlight that the strength of our study is that data were analyzed nationwide, where the sample size was considerable. Our research performed on hospital admissions with chronic hepatitis C provides a general picture of the sepsis situation in the Spanish population, unlike studies in individual hospitals. (iv) MBDS data are anonymous and makes it difficult to identify patients who have been hospitalized several times in different hospitals, which can cause an overestimation of incidence and mortality rates. To this, we must add that we did not have the data of the reference population infected with HCV in Spain, which would have been the perfect population, but it was not possible because there was no record of HCV-infected patients between 2000–2015 in Spain. Furthermore, there was also not a sufficient number of published prevalence data to estimate the number of HCV-infected patients in Spain during the study period (2000–2015). (v) Our data were recorded before 2016 (more than five years ago), and our findings could not reflect the current characteristics and outcomes of sepsis. Since January 1, 2016, the ICD-10-CM is the reference classification for clinical coding and morbidity registration in the Spanish MBDS, replacing ICD-9-MC. We could extend the study until 2018 with data from ICD-10-CM, but we could introduce a bias that might invalidate our study [73]. (vi) DRGs were used to calculate costs, but it may not be a precise method due to different clinical conditions that may have widely varying costs. Despite this, the DRG system provides a uniform methodology to get hospital costs, and it may be applied to all hospitals of a National Health System. (vii) We were also unable to separate patients who presented with sepsis from those patients who developed sepsis during their hospital stay.

## **5. Conclusions**

Sepsis, in chronic hepatitis C patients admitted to the hospital, has increased during the period of 2000–2015 and has been an increasing burden for the Spanish public health system. However, there has also been a significant reduction in lethality and LOHS during the study period. In addition, the most prevalent specific microorganisms have also changed in this period.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <http://www.mdpi.com/2077-0383/9/6/1607/s1>, Table S1: Summary of ICD-9-CM coding used for baseline comorbidities investigated in this study; Table S2: Temporal trend of the sepsis rate (regarding all hospital admissions with a diagnosis of chronic HCV infection, %) and the sepsis-related death (regarding chronic HCV-infected patients with hospital admission and sepsis, CFR, %) in Spain (2000–2015); Table S3: Temporal trend of the risk of sepsis (regarding all hospital admissions with a diagnosis of chronic HCV infection) and the risk of sepsis-related death (regarding chronic HCV-infected patients with hospital admission and sepsis) in Spain (2000–2015); Table S4: Temporal trend of the length of hospital stay and the cost in hospital admissions of patients with chronic hepatitis C and sepsis in Spain (2000–2015); Table S5: Temporal trend of microorganism specific rate (not including unknown) linked to sepsis and sepsis-related death in hospital admissions of patients with chronic hepatitis C and sepsis in Spain (2000–2015).

**Author Contributions:** Conceptualization: S.R. and V.B.; Data curation: A.A.-M.; Formal analysis: A.A.-M., S.R., and I.M.-C.; Funding acquisition: S.R. and V.B.; Investigation and methodology: A.A.-M. and I.M.-C.; Project Administration: S.R. and V.B.; Supervision and visualization: S.R. and V.B.; Writing—original draft preparation: I.M.-C., S.R., and V.B.; Writing—review and editing: P.R.; All the authors read and approved the final manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work has been supported by grants from “Instituto de Salud Carlos III” (PI18CIII/00020, PI18CIII/00047 to VB, and PI17CIII/00003 to SR). The study was also funded by the RD16CIII/0002/0002 project as part of the Plan Nacional R + D + I and cofounded by ISCIII—Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

**Acknowledgments:** We wish to thank the Spanish Ministry of Health and Social Policy for providing the records of the Minimum Basic Data Set (MBDS).

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## Abbreviations

World Health Organization	(WHO)
Hepatitis C virus	(HCV)
Hepatocellular carcinoma	(HCC)
National Health Services	(NHS)
Intensive care unit	(ICU)
Cirrhosis-associated immune dysfunction	(CAID)
Case-fatality rate	(CFR)
Spanish Minimum Basic Data Set	(MBDS)
Ministry of Health, Consumption, and Social Welfare	(MHCSW)
International Classification of Diseases, 9th ed., Clinical Modification	(ICD-9-CM)
Length of hospital stay	(LOHS)
Supplementary Table	(ST)
Diagnosis-Related Groups	(DRG)
Odds ratio	(OR)
Adjusted odds ratio	(aOR)
Sustained virological response	(SVR)
Direct-acting antivirals	(DAAs)
Model for End-stage Liver Disease	(MELD)
Child-Pugh Turcotte	(CPT)
Sequential Organ Failure Assessment	(SOFA)
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	(APACHE)

## References

1. World Health Organization. Global Hepatitis Report. 2017. Available online: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1> (accessed on 10 December 2018).
2. Chen, Q.; Ayer, T.; Bethea, E.; Kanwal, F.; Wang, X.; Roberts, M.; Zhuo, Y.; Fagiuoli, S.; Petersen, J.; Chhatwal, J. Changes in hepatitis C burden and treatment trends in Europe during the era of direct-acting antivirals: A modelling study. *BMJ Open* **2019**, *9*, e026726. [CrossRef]

3. Grupo de Trabajo Del Estudio De Prevalencia De La Infección Por Hepatitis C En Población General En España 2017–2018. Resultados Del Segundo Estudio De Seroprevalencia En España (2017–2018). Available online: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INFORME\\_INFECCION\\_VHC\\_ESPANA2019.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INFORME_INFECCION_VHC_ESPANA2019.pdf) (accessed on 31 March 2020).
4. Westbrook, R.H.; Dusheiko, G. Natural history of hepatitis C. *J. Hepatol.* **2014**, *61*, S58–S68. [[CrossRef](#)]
5. Mate-Cano, I.; Alvaro-Meca, A.; Ryan, P.; Resino, S.; Briz, V. Epidemiological trend of hepatitis C-related liver events in Spain (2000–2015): A nationwide population-based study. *Eur. J. Intern. Med.* **2020**, *75*, 84–92. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Miquel, M.; Cleries, M.; Vergara, M.; Vela, E. Economic burden of cirrhosis in Catalonia: A population-based analysis. *BMJ Open* **2018**, *8*, e018012. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Cacoub, P.; Buggisch, P.; Carrion, J.A.; Cooke, G.S.; Zignego, A.L.; Beckerman, R.; Younossi, Z. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis C infection in Europe. *J. Viral Hepat.* **2018**, *25*, 811–817. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Sicras-Mainar, A.; Navarro-Artieda, R.; Saez-Zafra, M. Comorbidity, concomitant medication, use of resources and healthcare costs associated with chronic hepatitis C virus carriers in Spain. *Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *41*, 234–244. [[CrossRef](#)]
9. Marrie, T.J.; Tyrrell, G.J.; Majumdar, S.R.; Eurich, D.T. Concurrent Infection with Hepatitis C Virus and *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg. Infect. Dis.* **2017**, *23*, 1118–1123. [[CrossRef](#)]
10. El-Serag, H.B.; Anand, B.; Richardson, P.; Rabeneck, L. Association between hepatitis C infection and other infectious diseases: A case for targeted screening? *Am. J. Gastroenterol.* **2003**, *98*, 167–174. [[CrossRef](#)]
11. Wu, P.H.; Lin, Y.T.; Hsieh, K.P.; Chuang, H.Y.; Sheu, C.C. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With an Increased Risk of Active Tuberculosis Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine* **2015**, *94*, e1328. [[CrossRef](#)]
12. Irvine, K.M.; Ratnasekera, I.; Powell, E.E.; Hume, D.A. Causes and Consequences of Innate Immune Dysfunction in Cirrhosis. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 293. [[CrossRef](#)]
13. Albillos, A.; Lario, M.; Alvarez-Mon, M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J. Hepatol.* **2014**, *61*, 1385–1396. [[CrossRef](#)]
14. Alvaro-Meca, A.; Jimenez-Sousa, M.A.; Boyer, A.; Medrano, J.; Reulen, H.; Kneib, T.; Resino, S. Impact of chronic hepatitis C on mortality in cirrhotic patients admitted to intensive-care unit. *BMC Infect. Dis.* **2016**, *16*, 122. [[CrossRef](#)]
15. Terilli, R.R.; Cox, A.L. Immunity and hepatitis C: A review. *Curr. HIV/AIDS Rep.* **2013**, *10*, 51–58. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Lee, Y.C.; Wang, J.L.; Dong, Y.H.; Chen, H.C.; Wu, L.C.; Chang, C.H. Incidence of hospitalization for infection among patients with hepatitis B or C virus infection without cirrhosis in Taiwan: A cohort study. *PLoS Med.* **2019**, *16*, e1002894. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Bunchorntavakul, C.; Chamroonkul, N.; Chavalitdhamrong, D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J. Hepatol.* **2016**, *8*, 307–321. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Spearman, C.W.; Dusheiko, G.M.; Hellard, M.; Sonderup, M. Hepatitis C. *Lancet* **2019**, *394*, 1451–1466. [[CrossRef](#)]
19. European Association for Study. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J. Hepatol.* **2015**, *63*, 199–236. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Singer, M.; Deutschman, C.S.; Seymour, C.W.; Shankar-Hari, M.; Annane, D.; Bauer, M.; Bellomo, R.; Bernard, G.R.; Chiche, J.D.; Coopersmith, C.M.; et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **2016**, *315*, 801–810. [[CrossRef](#)]
21. Angus, D.C.; Linde-Zwirble, W.T.; Lidicker, J.; Clermont, G.; Carcillo, J.; Pinsky, M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.* **2001**, *29*, 1303–1310. [[CrossRef](#)]
22. Vincent, J.L.; Sakr, Y.; Sprung, C.L.; Ranieri, V.M.; Reinhart, K.; Gerlach, H.; Moreno, R.; Carlet, J.; Le Gall, J.R.; Payen, D.; et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit. Care Med.* **2006**, *34*, 344–353. [[CrossRef](#)]
23. Mayr, F.B.; Yende, S.; Angus, D.C. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* **2014**, *5*, 4–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



24. Dellinger, R.P. The Surviving Sepsis Campaign: Where have we been and where are we going? *Cleve. Clin. J. Med.* **2015**, *82*, 237–244. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Ferrer, R.; Artigas, A.; Levy, M.M.; Blanco, J.; Gonzalez-Diaz, G.; Garnacho-Montero, J.; Ibanez, J.; Palencia, E.; Quintana, M.; de la Torre-Prados, M.V.; et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* **2008**, *299*, 2294–2303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Martin, G.S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: Changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **2012**, *10*, 701–706. [[CrossRef](#)]
27. Gaieski, D.F.; Edwards, J.M.; Kallan, M.J.; Carr, B.G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit. Care Med.* **2013**, *41*, 1167–1174. [[CrossRef](#)]
28. Vincent, J.L. Increasing awareness of sepsis: World Sepsis Day. *Crit. Care* **2012**, *16*, 152. [[CrossRef](#)]
29. Chalupka, A.N.; Talmor, D. The economics of sepsis. *Crit. Care Clin.* **2012**, *28*, 57–76. [[CrossRef](#)]
30. Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. Registro de Actividad de Atención Especializada (RAE-CMBD). Available online: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm> (accessed on 31 March 2020).
31. Dombrovskiy, V.Y.; Martin, A.A.; Sunderram, J.; Paz, H.L. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit. Care Med.* **2007**, *35*, 1244–1250. [[CrossRef](#)]
32. Shen, H.N.; Lu, C.L.; Yang, H.H. Epidemiologic trend of severe sepsis in Taiwan from 1997 through 2006. *Chest* **2010**, *138*, 298–304. [[CrossRef](#)]
33. R Development Core Team. *R: The R Project for Statistical Computing*. The R Foundation for Statistical Computing; R Development Core Team: Vienna, Austria, 2018; Available online: <http://www.R-project.org/> (accessed on 8 March 2020).
34. Boix, R.; Cano, R.; Gallego, P.; Vallejo, F.; Fernandez-Cuenca, R.; Noguer, I.; Larrauri, A. Hepatitis C hospitalizations in Spain, 2004–2013: A retrospective epidemiological study. *BMC Health Serv. Res.* **2017**, *17*, 461. [[CrossRef](#)]
35. Bouza, C.; Lopez-Cuadrado, T.; Saz-Parkinson, Z.; Amate-Blanco, J.M. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: A nationwide population-based analysis (2006–2011). *BMC Infect. Dis.* **2014**, *14*, 3863. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Alvaro-Meca, A.; Jimenez-Sousa, M.A.; Micheloud, D.; Sanchez-Lopez, A.; Heredia-Rodriguez, M.; Tamayo, E.; Resino, S.; Group of Biomedical Research in Critical Care. Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000–2013): An analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain. *Popul Health Metr.* **2018**, *16*, 4. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Blachier, M.; Leleu, H.; Peck-Radosavljevic, M.; Valla, D.C.; Roudot-Thoraval, F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J. Hepatol.* **2013**, *58*, 593–608. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Razavi, H.; Waked, I.; Sarrazin, C.; Myers, R.P.; Idilman, R.; Calinas, F.; Vogel, W.; Mendes Correa, M.C.; Hezode, C.; Lazaro, P.; et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J. Viral Hepat.* **2014**, *21* (Suppl. 1), 34–59. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Rudd, K.E.; Johnson, S.C.; Agesa, K.M.; Shackelford, K.A.; Tsoi, D.; Kievlan, D.R.; Colombara, D.V.; Ikuta, K.S.; Kissoon, N.; Finfer, S.; et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* **2020**, *395*, 200–211. [[CrossRef](#)]
40. Kempker, J.A.; Martin, G.S. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis. *Clin. Chest Med.* **2016**, *37*, 165–179. [[CrossRef](#)]
41. Stevenson, E.K.; Rubenstein, A.R.; Radin, G.T.; Wiener, R.S.; Walkey, A.J. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: A comparative meta-analysis\*. *Crit. Care Med.* **2014**, *42*, 625–631. [[CrossRef](#)]
42. Nguyen, G.C.; Segev, D.L.; Thuluvath, P.J. Nationwide increase in hospitalizations and hepatitis C among inpatients with cirrhosis and sequelae of portal hypertension. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2007**, *5*, 1092–1099. [[CrossRef](#)]
43. Beste, L.A.; Leipertz, S.L.; Green, P.K.; Dominitz, J.A.; Ross, D.; Ioannou, G.N. Trends in burden of cirrhosis and hepatocellular carcinoma by underlying liver disease in US veterans, 2001–2013. *Gastroenterology* **2015**, *149*, 1471–1482.e5. [[CrossRef](#)]
44. Xu, F.; Tong, X.; Leidner, A.J. Hospitalizations and costs associated with hepatitis C and advanced liver disease continue to increase. *Health Aff.* **2014**, *33*, 1728–1735. [[CrossRef](#)]

45. Ly, K.N.; Xing, J.; Klevens, R.M.; Jiles, R.B.; Ward, J.W.; Holmberg, S.D. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann. Intern. Med.* **2012**, *156*, 271–278. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Myers, R.P.; Liu, M.; Shaheen, A.A. The burden of hepatitis C virus infection is growing: A Canadian population-based study of hospitalizations from 1994 to 2004. *Can. J. Gastroenterol.* **2008**, *22*, 381–387. [[CrossRef](#)]
47. Iwashyna, T.J.; Angus, D.C. Declining case fatality rates for severe sepsis: Good data bring good news with ambiguous implications. *JAMA* **2014**, *311*, 1295–1297. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Liu, Z.; Wei, X.; Chen, T.; Huang, C.; Liu, H.; Wang, Y. Characterization of fibrosis changes in chronic hepatitis C patients after virological cure: A systematic review with meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2017**, *32*, 548–557. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Martinello, M.; Hajarizadeh, B.; Grebely, J.; Dore, G.J.; Matthews, G.V. Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *15*, 412–424. [[CrossRef](#)]
50. Younossi, Z.M.; Otgonsuren, M.; Henry, L.; Arsalla, Z.; Stepnaova, M.; Mishra, A.; Venkatesan, C.; Hunt, S. Inpatient resource utilization, disease severity, mortality and insurance coverage for patients hospitalized for hepatitis C virus in the United States. *J. Viral Hepat.* **2015**, *22*, 137–145. [[CrossRef](#)]
51. Luo, R.; Greenberg, A.; Stone, C.D. Increasing Volume but Decreasing Mortality of Hospitalized Hepatitis C Patients in the United States, 2005 to 2011. *J. Clin. Gastroenterol.* **2015**, *49*, 620–627. [[CrossRef](#)]
52. Martin, G.S.; Mannino, D.M.; Eaton, S.; Moss, M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 1546–1554. [[CrossRef](#)]
53. Lagu, T.; Rothberg, M.B.; Shieh, M.S.; Pekow, P.S.; Steingrub, J.S.; Lindenauer, P.K. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit. Care Med.* **2012**, *40*, 754–761. [[CrossRef](#)]
54. Kumar, G.; Kumar, N.; Taneja, A.; Kaleekal, T.; Tarima, S.; McGinley, E.; Jimenez, E.; Mohan, A.; Khan, R.A.; Whittle, J.; et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007). *Chest* **2011**, *140*, 1223–1231. [[CrossRef](#)]
55. Sutton, J.P.; Friedman, B. Trends in Septicemia Hospitalizations and Readmissions in Selected HCUP States, 2005 and 2010: Statistical Brief #161. In *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*; Agency for Healthcare Research and Quality: Rockville, MD, USA, 2006.
56. Quintano Neira, R.A.; Hamacher, S.; Japiassu, A.M. Epidemiology of sepsis in Brazil: Incidence, lethality, costs, and other indicators for Brazilian Unified Health System hospitalizations from 2006 to 2015. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0195873. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Kim, J.; Kim, K.; Lee, H.; Ahn, S. Epidemiology of sepsis in Korea: A population-based study of incidence, mortality, cost and risk factors for death in sepsis. *Clin. Exp. Emerg. Med.* **2019**, *6*, 49–63. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Legido-Quigley, H.; Karanikolos, M.; Hernandez-Plaza, S.; de Freitas, C.; Bernardo, L.; Padilla, B.; Sa Machado, R.; Diaz-Ordaz, K.; Stuckler, D.; McKee, M. Effects of the financial crisis and Troika austerity measures on health and health care access in Portugal. *Health Policy* **2016**, *120*, 833–839. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Correia, T.; Dussault, G.; Pontes, C. The impact of the financial crisis on human resources for health policies in three southern-Europe countries. *Health Policy* **2015**, *119*, 1600–1605. [[CrossRef](#)]
60. Pereira, P.L.; Casanova, A.P.; Sanz-Barbero, B. A “Before and After” in the Use of Emergency Services in Spain? The Impact of the Economic Crisis. *Int. J. Health Serv.* **2016**, *46*, 430–447. [[CrossRef](#)]
61. Nuno Solinis, R.; Arratibel Ugarte, P.; Rojo, A.; Sanchez Gonzalez, Y. Value of Treating All Stages of Chronic Hepatitis C: A Comprehensive Review of Clinical and Economic Evidence. *Infect. Dis. Ther.* **2016**, *5*, 491–508. [[CrossRef](#)]
62. Hassan, E.A.; Rehim, A.; Abdel-Malek, M.O.; Ahmed, A.O.; Abbas, N.M. Are there differences in risk factors, microbial aspects, and prognosis of cellulitis between compensated and decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis? *Clin. Mol. Hepatol.* **2019**, *25*, 317–325. [[CrossRef](#)]
63. Kaka, A.S.; Filice, G.A.; Kuskowski, M.; Musher, D.M. Does active hepatitis C virus infection increase the risk for infection due to *Staphylococcus aureus*? *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2017**, *36*, 1217–1223. [[CrossRef](#)]
64. Bartoletti, M.; Giannella, M.; Lewis, R.E.; Viale, P. Bloodstream infections in patients with liver cirrhosis. *Virulence* **2016**, *7*, 309–319. [[CrossRef](#)]

65. Esteban, A.; Frutos-Vivar, F.; Ferguson, N.D.; Penuelas, O.; Lorente, J.A.; Gordo, F.; Honrubia, T.; Algora, A.; Bustos, A.; Garcia, G.; et al. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit. Care Med.* **2007**, *35*, 1284–1289. [[CrossRef](#)]
66. Andreu Ballester, J.C.; Ballester, F.; Gonzalez Sanchez, A.; Almela Quilis, A.; Colomer Rubio, E.; Penarroja Otero, C. Epidemiology of sepsis in the Valencian Community (Spain), 1995–2004. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2008**, *29*, 630–634. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Bajaj, J.S. Altered Microbiota in Cirrhosis and Its Relationship to the Development of Infection. *Clin. Liver Dis.* **2019**, *14*, 107–111. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Ponziani, F.R.; Putignani, L.; Paroni Sterbini, F.; Petito, V.; Picca, A.; Del Chierico, F.; Reddel, S.; Calvani, R.; Marzetti, E.; Sanguinetti, M.; et al. Influence of hepatitis C virus eradication with direct-acting antivirals on the gut microbiota in patients with cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2018**, *48*, 1301–1311. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Pappas, P.G.; Lionakis, M.S.; Arendrup, M.C.; Ostrosky-Zeichner, L.; Kullberg, B.J. Invasive candidiasis. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2018**, *4*, 18026. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Li, Y.; Cao, X.; Ge, H.; Jiang, Y.; Zhou, H.; Zheng, W. Targeted surveillance of nosocomial infection in intensive care units of 176 hospitals in Jiangsu province, China. *J. Hosp. Infect.* **2018**, *99*, 36–41. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Iwashyna, T.J.; Odden, A.; Rohde, J.; Bonham, C.; Kuhn, L.; Malani, P.; Chen, L.; Flanders, S. Identifying patients with severe sepsis using administrative claims: Patient-level validation of the angus implementation of the international consensus conference definition of severe sepsis. *Med. Care* **2014**, *52*, e39–e43. [[CrossRef](#)]
72. Whittaker, S.A.; Mikkelsen, M.E.; Gaieski, D.F.; Koshy, S.; Kean, C.; Fuchs, B.D. Severe sepsis cohorts derived from claims-based strategies appear to be biased toward a more severely ill patient population. *Crit. Care Med.* **2013**, *41*, 945–953. [[CrossRef](#)]
73. Mainor, A.J.; Morden, N.E.; Smith, J.; Tomlin, S.; Skinner, J. ICD-10 Coding Will Challenge Researchers: Caution and Collaboration may Reduce Measurement Error and Improve Comparability Over Time. *Med. Care* **2019**, *57*, e42–e46. [[CrossRef](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



## *Discusión*

---



## 8. DISCUSIÓN.

### 8.1. Tendencias epidemiológicas de la hepatitis C crónica (2000-2015).

Conocer la tendencia epidemiológica de la hepatitis C crónica resulta esencial para ayudar a las autoridades sanitarias a identificar la magnitud del problema de salud que supone esta patología y así poder desarrollar programas de salud, siempre racionalizando los recursos disponibles.

Los principales hallazgos de este estudio se resumen a continuación: i) las tasas generales de admisión hospitalaria y mortalidad aumentaron de 2000-2003 a 2004-2007, pero a partir de 2008, estas tasas se estabilizaron y/o disminuyeron; ii) la frecuencia de hospitalizaciones en cada una de las cuatro categorías clínicas estudiadas (CC, ESLD, HCC y LT) experimentó una tendencia ascendente de 2000 a 2015 en, al igual que la letalidad (excepto ESLD); iii) la evolución de los ingresos hospitalarios y las defunciones fueron diferente según el sexo y la edad; iv) la estancia hospitalaria disminuyó durante el seguimiento, mientras que el costo por paciente y el gasto global aumentaron (excepto en el TP).

La epidemiología de la hepatitis C crónica entre los años 2000-2015 en España mostró un aumento de la **tasa global de hospitalización** en la primera mitad del periodo estudiado (2000-2007), observándose una estabilización, e incluso un decrecimiento, en la segunda parte del periodo analizado (2008-2015). Estos resultados apoyan las estimaciones previas llevadas a cabo por Razavi y colaboradores [64], que calcularon la carga de enfermedad por hepatitis C en 2013 y su evolución hasta 2030 utilizando modelos matemáticos. De acuerdo con sus resultados, el pico máximo de infecciones virémicas en España se alcanzó en 2003 con 530.000 casos, prediciendo un descenso posterior. En España, este descenso se produciría a expensas de las formas más leves, puesto que tanto la cirrosis compensada como la descompensada y el carcinoma hepatocelular aumentaría hasta 2030, así como el número de muertes por causas hepáticas.

El análisis llevado a cabo cada uno de los distintos estadios clínicos (cirrosis compensada, enfermedad hepática terminal, carcinoma hepatocelular y trasplante hepático) mostró que la tasa de ingreso aumentó durante todos los periodos de calendario, como era

esperable, puesto que son estadios avanzados. Nuestros resultados concuerdan con estudios previos llevados a cabo en Estados Unidos, Francia y Portugal, donde observaron incrementos en las tasas de hospitalización en pacientes con infección crónica por hepatitis C en general, así como en individuos que se encuentran en los estadios más avanzados de la enfermedad, como cirrosis [109, 191, 192], enfermedad terminal hepática [115], [202], [203] y carcinoma hepatocelular [115], [201], [203].

Las predicciones de los modelos más recientes [204] postularon que la prevalencia de la cirrosis asociada a hepatitis C crónica y sus complicaciones ascendería en el periodo 2013-2030, y solo empezaría su descenso tras la generalización del uso de los antivirales de acción directa [205], [206]. Por otro lado, predicciones más pesimistas postularon un ascenso en la tasa de ingreso hasta el 2040-2050 [207]. Nuestros resultados coinciden con estas últimas predicciones en relación a la tasa de hospitalizaciones por complicaciones de la hepatitis C crónica, pero no son suficientes para valorar si la tendencia se verá modificada gracias a los nuevos tratamientos antivirales.

En España, la carga de enfermedad de la hepatitis C crónica está muy influenciada por los nacidos entre 1950 y 1980, incluyendo a la generación del *baby boom* (1960-1975), que estuvo ampliamente expuesta a transfusiones de sangre o de productos sanguíneos no controlados, así como a la epidemia de uso de drogas intravenosas de los años 80 [208]. Por todo ello, se esperaba que la prevalencia de la hepatitis C crónica siguiese aumentando en nuestro país [64], pero estudios recientes parecen indicar que esa tendencia se podría trancar y que España se situaría entre los países con más probabilidades de lograr la eliminación de hepatitis C en 2030 [14].

La **mortalidad intrahospitalaria**, en los 16 años del periodo de estudio, aumentó globalmente durante los primeros 8 años de estudio, para estabilizarse en el periodo siguiente (2008-2011), y finalmente descender entre el 2012 y 2015. Este descenso podría estar relacionado con el descenso de las hospitalizaciones mencionado anteriormente, lo que está en línea con estudios publicados recientemente [205], [209]. Por otro lado, nuestros datos muestran un aumento discreto de la letalidad para CC, CHC, y trasplante hepático, pero no para enfermedad hepática terminal, lo que estaría en línea con los resultados mostrados en Estados Unidos [202], [210]–[212] y en Canadá [213], que muestra una tendencia global de la letalidad a aumentar. Por el contrario,



otros autores han identificado una tendencia descendente asociada a la mortalidad de la enfermedad terminal relacionada con la mejora en el manejo de sus complicaciones [214], [215].

La introducción de los AADs ha supuesto un descenso claro de la letalidad [203]. Nuestros resultados muestran una estabilización de la mortalidad del 2008 en adelante, lo que podría estar relacionado, al menos en parte, con el uso de los nuevos tratamientos. La falta de un descenso significativo en nuestro país en el periodo de estudio indicado podría deberse a que los nuevos tratamientos, aunque se aprobaron en España en 2011, no se generalizaron hasta 2015 [3] con la aprobación del plan estratégico.

La edad y el género influyen en la progresión de la hepatitis C crónica. Estudios previos han mostrado que las **tasas de progresión a fibrosis** aumentan significativamente con la **edad**, siendo los individuos mayores de 50 años los que presentan mayor riesgo de progresión a cirrosis [76], [82]. Nuestros resultados concuerdan con estos hallazgos, mostrando mayores tasas de hospitalización y mortalidad intrahospitalaria en pacientes con más de 50 años. De igual modo, estos pacientes presentaron la mayor prevalencia y gravedad de comorbilidades, así como fallos orgánicos, probablemente en relación con el envejecimiento. En relación al **género**, nuestros resultados muestran una mayor tasa de ingreso hospitalario y mortalidad intrahospitalaria en hombres, lo que concuerda con los resultados de Tada y colaboradores [216] que, aplicando modelos matemáticos, concluyeron que las tasas de cirrosis y carcinoma hepatocelular también aumentaban de manera más relevante en hombres mayores de 50 años. Nuestros resultados también coinciden con lo descrito en trabajos llevados a cabo en Estados Unidos y Escocia [203], [209], [210], [217], [218] donde se muestra una mayor mortalidad en hombres.

La mayor **carga de enfermedad** que se observa en hombres se puede explicar por varios factores, entre los que destacan que la infección por hepatitis C se aclara espontáneamente con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, así como que las mujeres infectadas de manera crónica tienen menor tasa de progresión que los hombres por un posible efecto protector de los estrógenos. A su vez, la tasa observada en mujeres que alcanzan una RVS tras tratamiento con interferón más ribavirina es mayor que las de los hombres [77]. En mujeres post-menopáusicas, estas diferencias de RVS se

acortan cuando se comparan con la observada en hombres, y la tasa de progresión a fibrosis resulta mayor que en mujeres en edad reproductiva.

De especial interés resulta que las **tendencias en ingresos y mortalidad** intrahospitalaria cambian **según la edad y género**. En individuos menores de 50 años se observa una tendencia en aumento de las hospitalizaciones en los 4 estadios clínicos estudiados (CC, ESLD; CHC y LT), independientemente del género de los pacientes. Sin embargo, en pacientes mayores de 50 años, la tasa de hospitalización tiende a descender en CC y ESLD, mientras que aumentan en CHC y TH.

En relación con la **mortalidad intrahospitalaria diferenciando entre edad y género**, los hombres menores de 50 siempre muestran una tendencia ascendente en todos los estadios clínicos, mientras que las mujeres en ese rango de edad solo se observa un ascenso en los estadios clínicos CC y CHC. En contraste, los hombres mayores de 50 muestran una tendencia descendente en la mortalidad en CC, ESLD y CHC y las mujeres en CC y ESLD. La falta de estudios relacionados con la mortalidad intrahospitalaria diferenciando entre edad y género en los distintos estadios clínicos nos impiden comparar nuestros datos con lo sucedido en otros países.

La **duración de la estancia hospitalaria (LOHS) y el gasto**, tanto global como por paciente, experimentaron un aumento durante el periodo de estudio en todas las formas clínicas consideradas, excepto en el trasplante hepático. La duración de la estancia hospitalaria y el coste por paciente son medidas de carga de enfermedad clínica y económica que se han estudiado ampliamente en la hepatitis C crónica [211], [213], [215]. Estudios anteriores sitúan los valores medios de estancia hospitalaria entre 4 y 7 días [211], [213], [215]. Sin embargo, en nuestro estudio la estancia media es de 9 días y tiende a descender en los 4 estadios clínicos durante el periodo de estudio, lo que implicaría una recuperación más rápida y una reducción de los costes y del uso de recursos hospitalarios.

La tendencia de la **LOHS** que se observa resulta inversa a la tendencia del gasto hospitalario (tanto por pacientes como global) durante casi todo el seguimiento. La LOHS mostró una tendencia descendente durante todo el periodo de estudio, mientras que los costes aumentaron durante la primera década evaluada, para estabilizarse o

descender a partir de 2012. El punto de inflexión observado en la tendencia de la LOHS podría estar relacionado con la crisis económica mundial del momento [219]–[221], así como con otros factores, entre los que destacan la irrupción de los nuevos tratamientos con AADs, que consiguieron tasas de RVS superiores al 90% [95].

## 8.2. Tendencia epidemiológica de la sepsis en pacientes con ingresos hospitalarios por hepatitis C en España (2000-2015).

La sepsis supone una importante carga social y económica a nivel global [152], afecta a millones de personas en el mundo cada año y es la principal causa de muerte entre los enfermos críticos. Los pacientes con hepatitis C crónica presentan un riesgo aumentado de sepsis debido principalmente a la disfunción inmune que produce la infección en sí misma y sus secuelas, como la cirrosis.

En este estudio retrospectivo de encontramos que la tasa de ingresos por sepsis, el riesgo de sepsis y los costes relacionados con la sepsis aumentaron, mientras que la letalidad de la sepsis, el riesgo de muerte relacionada con la sepsis y la LOHS disminuyeron. También encontramos que la tasa de bacterias Gram-positivas y candidiasis disminuyó, mientras que los microorganismos Gram-negativos aumentaron durante el seguimiento. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que analiza la tendencia epidemiológica a nivel nacional de las admisiones relacionadas con la sepsis en la hepatitis C crónica durante el siglo XXI (2000-2015).

La **incidencia de sepsis** ha aumentado a nivel mundial en las últimas décadas [157], [222] al igual que lo ha hecho la infección crónica por Hepatitis C. Estudios previos en España también han documentado el aumento de los ingresos hospitalarios, tanto en la hepatitis C crónica [223], [224], como en la sepsis [141], [172], en el siglo XXI. En nuestro estudio vemos que la **tasa y el riesgo de ingresos relacionados con la sepsis** en pacientes con hepatitis C cónica aumentaron durante el período de estudio. Esto podría deberse principalmente al envejecimiento de la población [172], una mayor prevalencia de comorbilidades, uso de fármacos inmunosupresores, procedimientos invasivos, infecciones asociadas al ambiente hospitalario por gérmenes multirresistentes, así como a un mejor reconocimiento y codificación de la sepsis [166].

A pesar de ese aumento de la tasa de ingresos relacionados con la sepsis en pacientes con hepatitis C crónica, la **letalidad y el riesgo de muerte por sepsis** en pacientes con hepatitis C crónica descendió durante los 16 años analizados, lo que va en línea con hallazgos descritos con anterioridad [172], [225], [226]. El descenso de la letalidad es muy relevante dado el aumento en la edad, el porcentaje de ingresos urgentes encontrados, el índice de Charlson, así como el número de disfunciones orgánicas, todos ellos factores que deberían influir negativamente en el pronóstico de los pacientes. De igual modo, esta tendencia a la baja podría atribuirse a una mejora generalizada de los cuidados críticos [120] y a una mayor conciencia de la gravedad de las sepsis, lo que ha favorecido que las prácticas de codificación se hayan hecho más inclusivas en las última década [227]. Todo ello podría dar lugar una inclusión de más casos de sepsis, de formas menos graves, lo que podría haber aumentado el denominador para el cálculo de la letalidad, dando lugar a un descenso de la misma.

El impacto que los distintos tratamientos antivirales (ribavirina + interferón, pegilado o no, y los antivirales de acción directa) durante el periodo de estudio deber ser tomado en consideración. Con los nuevos tratamientos, la RVS se ha incrementado desde un 40% hasta más del 95%, lo que ha supuesto un descenso del número de pacientes con infección activa y retroceso o enlentecimiento de la evolución de la fibrosis en un amplio porcentaje de los pacientes curados [228]. A pesar de estos avances, en un elevado número de pacientes persiste una fibrosis residual que, unida al elevado número de individuos infectados por VHC que siguen sin diagnosticar y por tanto sin tratar, aumenta el riesgo de progresión a cirrosis en muchos casos [229].

La **duración de la estancia hospitalaria** es una medida útil de valoración indirecta del gasto. Una disminución en la duración de la estancia hospitalaria es un reflejo de una recuperación más rápida de los pacientes, y, por tanto, de una reducción del gasto, así como un menor uso de recursos hospitalarios. La estancia hospitalaria media fue de 15,4 días, superior a la descrita para los ingresos de pacientes con hepatitis C crónica en general (9,2 días) [223] y se encuentra cerca de los valores de estancia descritos para la sepsis en general en España en este siglo (15,3 días) [172]. La comparación llevada a cabo con otros países, fundamentalmente Estados Unidos, muestra diferencias similares entre la estancia media en pacientes con hepatitis C crónica, en torno a 4-7 días [211],

[213], [215] y aquellos con sepsis, de 10 a 15 días [123], [126], [154], [170], [230]. No hemos encontrados otros estudios que evalúen la estancia media de los pacientes con hepatitis C crónica y sepsis, y, por tanto, no podemos comparar.

Hay que destacar que a lo largo del periodo de estudio, la duración de la estancia media en pacientes con hepatitis C crónica con sepsis decreció, sobre todo después de 2007, lo que concuerda con lo descrito en población general en España [172], Estados Unidos [170], [230], [231] y Brasil [232]. El descenso de la estancia media resultó muy relevante debido a que lo esperable sería un incremento al aumentar los factores de riesgo. Entre los principales motivos relacionados con este descenso se podrían destacar una mejora de los cuidados críticos [233], una mejor codificación [227], así como un posible impacto beneficioso de los tratamientos [228], [234].

La **tendencia de los costes hospitalarios** (por pacientes y totales) resultó inversa a la de la estancia hospitalaria y aumentó hasta el 2011. Posteriormente, el gasto por paciente descendió, mientras que el gasto total se estabilizó. Un incremento similar en el gasto total de la sepsis antes de 2012 se ha descrito previamente en España [172], Estados Unidos [170] y Corea del Sur [235]. Por otro lado, el descenso mostrado en relación al coste global de la sepsis a partir de 2012, va en línea con hallazgos previos descritos en nuestro país [172] así como en Brasil [232]. Este descenso en el coste a partir de 2011 se podría explicar en parte por los efectos de la crisis económica [219]–[221], pero también podría influir una mayor adherencia a las guías de tratamiento [136], el aumento de las tasas de SVR por la llegada de los nuevos tratamientos AAD [95] y las mejoras en la codificación resultando más inclusiva [227].

Para explicar la relación entre enfermedad hepática por hepatitis C crónica y el aumento de la incidencia de infecciones hay que tener en cuenta que, por un lado, la cirrosis aumenta el riesgo de infección por la disfunción inmunológica inespecífica que produce, asociada a la alteración hemodinámica secundaria a la distorsión de la estructura hepática y un aumento de la traslocación bacteriana [180], [236], [237], mientras que por otro lado, la infección por el virus de la hepatitis C en sí misma también supone un aumento de riesgo de infección, en ocasiones, porque comparte vía de transmisión con otras infecciones como la hepatitis B o el virus de la inmunodeficiencia humana y además, la propia infección, incluso sin el desarrollo de cirrosis, conlleva una disfunción

inmune [110], [186], [187], [238]. Una vez que la infección se ha establecido, la respuesta inmune excesiva asociada a la disfunción hemodinámica secundaria a la cirrosis favorece el desarrollo de la sepsis [184].

Estudios previos han mostrado un aumento del riesgo de infecciones relacionadas con bacterias y sepsis en pacientes con hepatitis C crónica [173], [237], [239], incluso cuando aún no se ha desarrollado cirrosis [184], [238]. La enfermedad neumocócica invasiva [187] y las infecciones por *S. aureus* [240] constituyen las infecciones bacterianas más frecuentes en estos pacientes con hepatitis C crónica. En pacientes cirróticos, las infecciones por bacterias Gram-negativas de origen entérico y por *Enterococcus sp.* constituyen la primera causa de bacteriemia. Sin embargo, la mejora en el manejo de los pacientes y el aumento de las técnicas invasivas han supuesto un aumento de las infecciones exógenas, como el *Staphylococcus sp.* [241]. Los principales gérmenes descritos causantes de sepsis, tanto en población general en España como en pacientes cirróticos, son *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas* y *Klebsiella sp* [174], [176], lo que concuerda con los hallazgos encontrados en nuestro estudio. Nosotros encontramos bacilos Gram-negativos, fundamentalmente *Escherichia coli*, seguido por los *Staphylococci*, destacando *Staphylococcus aureus* y *Streptococci*, *Enterococci*, *Pseudomonas sp.* y *Klebsiella sp* en menor proporción.

Entre los Gram-positivos, se observó un descenso significativo de los *Staphylococcus* con un aumento de *Streptococcus* y *Enterococcus*, a diferencia de lo observado entre los Gram-negativos, donde se encontró un descenso de *Escherichia coli* y un aumento en *Pseudomonas* y *Klebsiella*. La cirrosis podría aumentar el riesgo de infecciones por gérmenes gramnegativos de origen intestinal [242] debido a un enlentecimiento en el tránsito intestinal y un aumento de la permeabilidad luminal que favorece la traslocación bacteriana hacia el torrente sanguíneo. Sin embargo, el tratamiento frente al virus de la hepatitis C y el aclaramiento de la infección supondría un descenso de Enterobacterias, *Enterococcus* y *Staphylococcus* en la microbiota intestinal lo que podría modificar el riesgo de infección [243].

En relación a las infecciones fúngicas, aunque se observó una elevada tasa de candidiasis durante todo el periodo de estudio, nuestros datos mostraron un descenso en la tasa de candidiasis a lo largo del periodo de estudio, probablemente relacionados con los

factores descritos anteriormente: la mejoría de la atención crítica, la codificación de formas más leves, y el impacto de los tratamientos frente a VHC.

### **8.3. Limitaciones.**

#### **8.3.1. Uso del CMDB.**

Nuestro trabajo es retrospectivo y utiliza una base de datos administrativa, el CMDB, y hay que asumir que puede haber errores en la codificación. Sin embargo, los ingresos se seleccionaron usando los códigos CIE-9, que están bien establecidos previamente en estudios epidemiológicos de hepatitis C y sepsis, y que se han usado en numerosos trabajos a lo largo de los años [194], [201], [244].

Hay que destacar que los datos del CMDB están anonimizados, lo que dificulta la identificación de aquellos pacientes que ingresan en varias ocasiones en distintos hospitales, lo que puede hacer que las tasas de incidencia y mortalidad analizadas resulten sobreestimadas.

La falta de algunos datos clínicos y epidemiológicos en estas bases de datos, tales como tratamientos e ingresos previos, escalas pronósticas como el MELD (Model for End-stage Liver Disease) o el CPT (Child-Pugh Turcotte) para enfermedad hepática o SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) o APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) para la sepsis, origen nosocomial o comunitario de la sepsis, motivo de ingreso o tratamiento utilizados. Esto nos impide estratificar la población de estudio y aplicar modelos de regresión que nos permitirían obtener resultados más precisos.

Además, hay que asumir que pueden existir errores de codificación que pueden conducir a un sesgo de clasificación. En el caso de la hepatitis C crónica, en general existe una selección bastante homogénea de los códigos a utilizar, si bien, según se utilice o no el código de portador crónico de hepatitis C (V02.62) el número de ingresos puede variar.

En relación a la sepsis, el algoritmo utilizado para definir la sepsis es el de Angus [123], algoritmo bien establecido para el estudio de la epidemiología de la sepsis [225], [245], pero que dista mucho de ser perfecto para clasificar a los pacientes [246]. Además, la no inclusión de los códigos de CIE-9 para sepsis (995.91 y 995.92) o shock séptico (785.52), porque no se incorporaron al sistema de codificación español hasta 2003, así

como que los pacientes ingresados con sepsis grave o shock séptico se codificaban y documentaban de manera insuficiente [247], podría resultar en unas estimaciones menos precisas y por tanto se podría haber infraestimado los resultados obtenidos.

De especial relevancia resulta que un porcentaje muy significativo de hospitales privados no aporten datos al sistema de CMDB, lo que pudiera contribuir igualmente a la infraestimación de los datos. Afortunadamente, estos hospitales constituyen solo un pequeño porcentaje del total recogido por lo que la infraestimación sería ligera.

### **8.3.2. Falta de población de referencia.**

Desafortunadamente, no existe un registro de personas infectadas por VHC en España entre 2000 y 2015, lo que impide que podamos calcular tasas estandarizadas por edad o por género. Ello nos lleva a tener que utilizar la población española total, así como el número total de ingresos hospitalarios como referencia para calcular las tasas.

### **8.3.3. Sobreestimación de la población VHC.**

La infección por hepatitis C se ha definido por la presencia de anticuerpos y no por la presencia del RNA viral, lo que hace que se haya sobreestimado la población infectada por VHC. De igual modo, dicha sobreestimación nos impide evaluar el impacto del aclaramiento del virus, fruto del tratamiento antiviral, en la tendencia epidemiológica de ingresos, muertes, así como de los costes.

### **8.3.4. Cálculo de costes usando GRDs.**

El cálculo de los costes se basó en el GRD, que podría no ser un método del todo preciso porque el coste puede variar mucho en cada caso individual, pero de igual modo, proporciona una metodología uniforme para obtener datos de coste de todos los hospitales del Sistema Nacional de Salud.

### **8.3.5. Antigüedad de los datos.**

Los datos presentados están recogidos hasta 2015, lo que podría no corresponderse totalmente con las características actuales de la infección por hepatitis C en nuestro país, debido al enorme cambio que ha supuesto la inclusión de los nuevos AADs en España. Este factor afectaría menos a los datos obtenidos de sepsis.



#### **8.3.6. Cambio de versión del CIE.**

El 1 de enero de 2016 se sustituyó el CIE-9 por la nueva versión CIE-10-MC, y por tanto, aunque se hubiese tenido acceso a los datos hasta 2018, el cambio en la codificación habría supuesto un sesgo que invalidaría los resultados obtenidos [248].

#### **8.4. Fortalezas.**

##### **8.4.1. Tamaño de la muestra.**

Nuestro estudio analiza una muestra nacional muy amplia que abarca 16 años y nos permite obtener una imagen global de la tendencia epidemiología de la hepatitis C crónica y de la sepsis en estos pacientes en España, imposible de obtener a partir de estudios llevados a cabo en hospitales individuales.



## *Conclusiones*

---



## 9. CONCLUSIONES

- La hepatitis C crónica supuso una enorme carga de enfermedad para nuestro sistema sanitario, con 868.523 hospitalizaciones en el periodo de nuestro estudio.
- La tasa de ingresos y la mortalidad intrahospitalaria experimentó un aumento gradual durante los primeros años del periodo de estudio llegando a estabilizarse e incluso disminuir después de 2008.
- La evolución de la enfermedad varía según la edad y el género, siendo más favorable en pacientes mayores de 50 años y en mujeres.
- La estabilización en el crecimiento de los ingresos en pacientes con infección crónica por virus C será a expensas de formas clínicas más leves, puesto que todos los estadios avanzados crecieron durante el periodo de estudio.
- La mortalidad intrahospitalaria debida al virus C aumentó en todos los estadios clínicos a expensas de los hombres menores de 50 años.
- La carga económica de la enfermedad crónica por hepatitis C ascendió a casi 4.000 millones de euros durante el periodo de estudio analizado, observándose un incremento gradual hasta 2012, seguido de una estabilización.
- Los ingresos por sepsis supusieron un 8% de los ingresos totales en pacientes con hepatitis C crónica y aumentaron durante los 16 años analizados. El riesgo de ingreso también aumentó.
- La letalidad en pacientes con hepatitis C crónica y sepsis alcanzó un 20%, si bien va a disminuir durante el periodo de estudio, así como el riesgo de muerte.
- Los gastos derivados de la sepsis en pacientes con hepatitis C crónica aumentaron durante gran parte del estudio, de 2000 a 2011, estabilizándose en el último periodo analizado.
- Los principales organismos causales de sepsis en pacientes con hepatitis C crónica fueron *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, aunque la tendencia fue al cambio en los organismos presentes durante el tiempo analizado.



## ***Bibliografía***

---





## 10. BIBLIOGRAFIA.

- [1] S. Blach *et al.*, "Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study," *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 2, no. 3, pp. 161–176, Mar. 2017, doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
- [2] J. F. Perz, G. L. Armstrong, L. A. Farrington, Y. J. F. Hutin, and B. P. Bell, "The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide," *J. Hepatol.*, vol. 45, no. 4, pp. 529–538, Oct. 2006, doi: 10.1016/j.jhep.2006.05.013.
- [3] Ministerio de sanidad igualdad y asuntos sociales, "Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis c en el sistema nacional de salud," *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad*, 2015.  
<https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/home.htm>.
- [4] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), "Annual European Epidemiological Report for Hepatitis C 2017," 2019. Accessed: Aug. 12, 2019. [Online]. Available: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2017-hepatitis-C.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-hepatitis-C.pdf).
- [5] World Health Organization, "Informe Mundial Sobre La Hepatitis C," 2016. Accessed: Jul. 01, 2019. [Online]. Available: <http://www.who.int/hepatitis/es/>.
- [6] K. Mohd Hanafiah, J. Groeger, A. D. Flaxman, and S. T. Wiersma, "Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence," *Hepatology*, vol. 57, no. 4, pp. 1333–1342, Apr. 2013, doi: 10.1002/hep.26141.
- [7] S. Zaltron, A. Spinetti, L. Biasi, C. Baiguera, and F. Castelli, "Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance.," *BMC Infect. Dis.*, vol. 12 Suppl 2, p. S2, 2012, doi: 10.1186/1471-2334-12-S2-S2.
- [8] D. Omran *et al.*, "Towards hepatitis C virus elimination: Egyptian experience, achievements and limitations," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 24, no.

38. pp. 4330–4340, Oct. 14, 2018, doi: 10.3748/wjg.v24.i38.4330.
- [9] J. D. Stanaway *et al.*, “The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013,” *Lancet*, vol. 388, no. 10049, pp. 1081–1088, Sep. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)30579-7.
- [10] ECDC, “ECDC Strategic Multi-annual Programme, 2014-2020,” 2014. [Online]. Available: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdc-strategic-multi-annual-programme-2014-2020>.
- [11] WHO World Health Organization, “Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis,” World Health Organization, 2016. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.044.
- [12] World Health Organization (WHO), “Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2019,” 2019. Accessed: Jul. 03, 2019. [Online]. Available: <http://apps.who.int/>.
- [13] WHO World Health Organization, “Action plan for the health sector response to viral hepatitis in the WHO European Region,” World Health Organization, Feb. 2016. doi: EUR/SC23(4)/23 160309.
- [14] H. Razavi, Y. Sanchez, A. Pangerl, and M. Cornberg, “SAT-260-Global timing of hepatitis C virus elimination: estimating the year countries will achieve the World Health Organization elimination targets,” *J. Hepatol.*, vol. 70, no. 1, p. e748, Apr. 2019, doi: 10.1016/s0618-8278(19)31493-8.
- [15] V. A. Morozov and S. Lagaye, “Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy,” *World J. Hepatol.*, vol. 10, no. 2, pp. 186–212, Feb. 2018, doi: 10.4254/wjh.v10.i2.186.
- [16] M. P. Manns *et al.*, “Hepatitis C virus infection,” *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 3, no. 1, p. 17006, Dec. 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.6.
- [17] M. Berenguer and X. Forns, “Cirrosis por el virus de la hepatitis C,” in *Trasplante hepático*, Elsevier, 2008, pp. 357–368.
- [18] A. M. Atoom, N. G. A. Taylor, and R. S. Russell, “The elusive function of the

- hepatitis C virus p7 protein," *Virology*, vol. 462–463, no. 1. Academic Press Inc., pp. 377–387, Aug. 01, 2014, doi: 10.1016/j.virol.2014.04.018.
- [19] S. Boulant, C. Vanbelle, C. Ebel, F. Penin, and J.-P. Lavergne, "Hepatitis C Virus Core Protein Is a Dimeric Alpha-Helical Protein Exhibiting Membrane Protein Features," *J. Virol.*, vol. 79, no. 17, pp. 11353–11365, Sep. 2005, doi: 10.1128/jvi.79.17.11353-11365.2005.
- [20] B. Bartosch *et al.*, "An Interplay between Hypervariable Region 1 of the Hepatitis C Virus E2 Glycoprotein, the Scavenger Receptor BI, and High-Density Lipoprotein Promotes both Enhancement of Infection and Protection against Neutralizing Antibodies," *J. Virol.*, vol. 79, no. 13, pp. 8217–8229, Jul. 2005, doi: 10.1128/jvi.79.13.8217-8229.2005.
- [21] S. U. Nielsen, M. F. Bassendine, A. D. Burt, D. J. Bevitt, and G. L. Toms, "Characterization of the genome and structural proteins of hepatitis C virus resolved from infected human liver," *J. Gen. Virol.*, vol. 85, no. 6, pp. 1497–1507, Jun. 2004, doi: 10.1099/vir.0.79967-0.
- [22] G. Haqshenas, J. M. Mackenzie, X. Dong, and E. J. Gowans, "Hepatitis C virus p7 protein is localized in the endoplasmic reticulum when it is encoded by a replication-competent genome," *J. Gen. Virol.*, vol. 88, no. 1, pp. 134–142, Jan. 2007, doi: 10.1099/vir.0.82049-0.
- [23] S. D. C. Griffin *et al.*, "The p7 protein of hepatitis C virus forms an ion channel that is blocked by the antiviral drug, Amantadine," *FEBS Lett.*, vol. 535, no. 1–3, pp. 34–8, Jan. 2003, doi: 10.1016/s0014-5793(02)03851-6.
- [24] E. Steinmann, F. Penin, S. Kallis, A. H. Patel, R. Bartenschlager, and T. Pietschmann, "Hepatitis C Virus p7 Protein Is Crucial for Assembly and Release of Infectious Virions," *PLoS Pathog.*, vol. 3, no. 7, p. e103, Jul. 2007, doi: 10.1371/journal.ppat.0030103.
- [25] C. T. Jones, C. L. Murray, D. K. Eastman, J. Tassello, and C. M. Rice, "Hepatitis C Virus p7 and NS2 Proteins Are Essential for Production of Infectious Virus," *J. Virol.*, vol. 81, no. 16, pp. 8374–8383, Aug. 2007, doi: 10.1128/JVI.00690-07.

- [26] L. Erdtmann *et al.*, "The Hepatitis C Virus NS2 Protein Is an Inhibitor of CIDE-B-induced Apoptosis," *J. Biol. Chem.*, vol. 278, no. 20, pp. 18256–18264, May 2003, doi: 10.1074/jbc.M209732200.
- [27] X.-D. Li, L. Sun, R. B. Seth, G. Pineda, and Z. J. Chen, "Hepatitis C virus protease NS3/4A cleaves mitochondrial antiviral signaling protein off the mitochondria to evade innate immunity," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 102, no. 49, pp. 17717–17722, Dec. 2005, doi: 10.1073/pnas.0508531102.
- [28] B. A. Malcolm *et al.*, "SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease, suppresses polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 50, no. 3, pp. 1013–1020, Mar. 2006, doi: 10.1128/AAC.50.3.1013-1020.2006.
- [29] Y. Nomura-Takigawa *et al.*, "Non-structural protein 4A of Hepatitis C virus accumulates on mitochondria and renders the cells prone to undergoing mitochondria-mediated apoptosis," *J. Gen. Virol.*, vol. 87, no. Pt 7, pp. 1935–45, Jul. 2006, doi: 10.1099/vir.0.81701-0.
- [30] D. M. Jones, A. H. Patel, P. Targett-Adams, and J. McLauchlan, "The hepatitis C virus NS4B protein can trans-complement viral RNA replication and modulates production of infectious virus," *J. Virol.*, vol. 83, no. 5, pp. 2163–77, Mar. 2009, doi: 10.1128/JVI.01885-08.
- [31] A. Macdonald, K. Crowder, A. Street, C. McCormick, and M. Harris, "The hepatitis C virus NS5A protein binds to members of the Src family of tyrosine kinases and regulates kinase activity," *J. Gen. Virol.*, vol. 85, no. Pt 3, pp. 721–9, Mar. 2004, doi: 10.1099/vir.0.19691-0.
- [32] D. B. Smith *et al.*, "Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource," *Hepatology*, vol. 59, no. 1, pp. 318–327, Jan. 2014, doi: 10.1002/hep.26744.
- [33] P. Simmonds *et al.*, "Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes," *Hepatology*, vol. 42, no. 4, pp. 962–973, 2005,

doi: 10.1002/hep.20819.

- [34] S. M. Borgia *et al.*, "Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes," *J. Infect. Dis.*, vol. 218, no. 11, pp. 1722–1729, Oct. 2018, doi: 10.1093/infdis/jiy401.
- [35] C. Hedskog *et al.*, "Identification of 19 Novel Hepatitis C Virus Subtypes—Further Expanding HCV Classification," *Open Forum Infect. Dis.*, vol. 6, no. 3, p. ofz076, Mar. 2019, doi: 10.1093/ofid/ofz076.
- [36] J. P. Messina *et al.*, "Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes," *Hepatology*, vol. 61, no. 1, pp. 77–87, Jan. 2015, doi: 10.1002/hep.27259.
- [37] Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España, "Resultados del 2º Estudio de Seroprevalencia en España (2017-2018)," 2019. Accessed: Jul. 16, 2019. [Online]. Available: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INFORME\\_INFECCION\\_VHC\\_ESPANA2019.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INFORME_INFECCION_VHC_ESPANA2019.pdf).
- [38] M. Martínez-Rebollar *et al.*, "Current status of acute hepatitis C," *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, vol. 29, no. 3. Elsevier Doyma, pp. 210–215, Mar. 01, 2011, doi: 10.1016/j.eimc.2010.12.005.
- [39] Ministerio de Sanidad y Consumo, "REAL DECRETO 1854/1993, de 22 de octubre de requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y bancos de sangre.," 1993. <https://www.boe.es/eli/es/rd/1993/10/22/1854> (accessed Jul. 16, 2019).
- [40] G. J. Dore and P. S. Haber, "Tell me it ain't so: Patient-to-patient transmission of hepatitis C in an endoscopy clinic," *Hepatology*, vol. 48, no. 4, pp. 1333–1335, Oct. 2008, doi: 10.1002/hep.22595.
- [41] P. R. Patel *et al.*, "Hepatitis C Virus Infections From a Contaminated Radiopharmaceutical Used in Myocardial Perfusion Studies," *JAMA*, vol. 296, no. 16, p. 2005, Oct. 2006, doi: 10.1001/jama.296.16.2005.

- [42] B. Gutelius *et al.*, "Multiple Clusters of Hepatitis Virus Infections Associated With Anesthesia for Outpatient Endoscopy Procedures," *Gastroenterology*, vol. 139, no. 1, pp. 163–170, Jul. 2010, doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.053.
- [43] A. Kubitschke, C. Bader, H. L. Tillmann, M. P. Manns, S. Kuhn, and H. Wedemeyer, "[Injuries from needles contaminated with hepatitis C virus: how high is the risk of seroconversion for medical personnel really?]," *Internist (Berl.)*, vol. 48, no. 10, pp. 1165–72, Oct. 2007, doi: 10.1007/s00108-007-1912-z.
- [44] B. Marinovich *et al.*, "Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples," *Sex. Transm. Infect.*, vol. 79, no. 2, pp. 160–162, Apr. 2003, doi: 10.1136/sti.79.2.160.
- [45] A. T. Urbanus *et al.*, "Trends in hepatitis C virus infections among MSM attending a sexually transmitted infection clinic; 1995–2010," *AIDS*, vol. 28, no. 5, pp. 781–790, Mar. 2014, doi: 10.1097/QAD.0000000000000126.
- [46] P. Fernández-Dávila, C. Folch, L. Ferrer, R. Soriano, M. Diez, and J. Casabona, "Hepatitis C virus infection and its relationship to certain sexual practices in men-who-have-sex-with-men in Spain: Results from the European MSM internet survey (EMIS)," *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, vol. 33, no. 5, pp. 303–310, May 2015, doi: 10.1016/j.eimc.2014.07.012.
- [47] P. Künzler-Heule *et al.*, "Screening HIV-positive men who have sex with men for hepatitis C re-infection risk: Is a single question on condom-use enough? A sensitivity analysis," *BMC Infect. Dis.*, vol. 19, no. 1, p. 821, Dec. 2019, doi: 10.1186/s12879-019-4456-7.
- [48] L. T. F. Yeung, S. M. King, and E. A. Roberts, "Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus," *Hepatology*, vol. 34, no. 2, pp. 223–229, Aug. 2001, doi: 10.1053/jhep.2001.25885.
- [49] M. B. McMenamin *et al.*, "Obstetric management of hepatitis C-positive mothers: analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 199, no. 3, pp. 315.e1–315.e5, Sep. 2008, doi: 10.1016/j.ajog.2008.05.021.

- [50] C. B. Polis, S. N. Shah, K. E. Johnson, and A. Gupta, "Impact of Maternal HIV Coinfection on the Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: A Meta-analysis," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 44, no. 8, pp. 1123–1131, Apr. 2007, doi: 10.1086/512815.
- [51] D. Zulaica, "Guía para la puesta en marcha de programas de intercambio de jeringuillas," 2004. [Online]. Available: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/tbc.pdf>.
- [52] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), "Annual European Epidemiological Report for Hepatitis C 2017," 2019. Accessed: Aug. 12, 2019. [Online]. Available: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2015-salmonellosis.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-salmonellosis.pdf).
- [53] C. Garriga *et al.*, "Evolution of acute hepatitis C virus infection in a large European city: Trends and new patterns," *PLoS One*, vol. 12, no. 11, p. e0187893, Nov. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0187893.
- [54] H. Midgard *et al.*, "HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection," *Journal of Hepatology*, vol. 65, no. 1. Elsevier B.V., pp. S33–S45, Oct. 01, 2016, doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.012.
- [55] T. J. W. Van De Laar, G. V. Matthews, M. Prins, and M. Danta, "Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: An emerging sexually transmitted infection," *AIDS*, vol. 24, no. 12. AIDS, pp. 1799–1812, Jul. 31, 2010, doi: 10.1097/QAD.0b013e32833c11a5.
- [56] M. Bruguera and X. Forns, "Hepatitis C en España," *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 127, no. 3, pp. 113–117, Jun. 2006, doi: 10.1157/13090276.
- [57] P. Bruggmann *et al.*, "Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries," *J. Viral Hepat.*, vol. 21, no. s1, pp. 5–33, May 2014, doi: 10.1111/jvh.12247.
- [58] L. G.-E. Viejo *et al.*, "Screening of hepatitis C virus infection in adult general population in Spain," *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 30, no. 9, pp. 1077–

- 1081, Sep. 2018, doi: 10.1097/MEG.0000000000001190.
- [59] Direccion General de Salud Pública calidad e Innovacion, “Guía de cribado de la infección por el VHC,” 2020. [Online]. Available: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA\\_DE\\_CRIBADO\\_DE\\_LA\\_INFECCION\\_POR\\_EL\\_VHC\\_2020.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA_DE_CRIBADO_DE_LA_INFECCION_POR_EL_VHC_2020.pdf).
- [60] E. Martínez-Bauer *et al.*, “Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain,” *J. Hepatol.*, vol. 48, no. 1, pp. 20–27, Jan. 2008, doi: 10.1016/j.jhep.2007.07.031.
- [61] J. A. Pineda and K. Neukam, “Hepatitis aguda C en varones homosexuales infectados por VIH: ¿una segunda oleada de coinfección por VIH y VHC?,” *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, vol. 33, no. 1, pp. 1–2, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.eimc.2014.10.007.
- [62] S. Aaron *et al.*, “Intranasal Transmission of Hepatitis C Virus: Virological and Clinical Evidence,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 47, no. 7, pp. 931–934, Oct. 2008, doi: 10.1086/591699.
- [63] E. Gower, C. Estes, S. Blach, K. Razavi-Shearer, and H. Razavi, “Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection,” *Journal of Hepatology*, vol. 61, no. 1, pp. S45–S57, 2014, doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.
- [64] H. Razavi *et al.*, “The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today’s treatment paradigm,” *J. Viral Hepat.*, vol. 21, pp. 34–59, May 2014, doi: 10.1111/jvh.12248.
- [65] H. Razavi *et al.*, “Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study,” *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 2, no. 5, pp. 325–336, May 2017, doi: 10.1016/S2468-1253(17)30045-6.
- [66] ECDC, “Public health guidance on HIV, hepatitis B and C testing in the EU/EEA,” *European Centre for Disease Prevention and Control*, 2018. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/public-health-guidance-hiv->



hepatitis-b-and-c-testing-eueea.

- [67] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), "Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU / EEA," 2016. doi: 10.2900/24396.
- [68] J. Crespo *et al.*, "Elimination of hepatitis C. Positioning document of the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH)," *Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 42, no. 9, pp. 579–592, Oct. 2019, doi: 10.1016/j.gastrohep.2019.09.002.
- [69] Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, "Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España," 2019. Accessed: Jul. 14, 2020. [Online]. Available: <http://www.pnsd.mscbs.gob.es/>.
- [70] C. W. Spearman, G. M. Dusheiko, M. Hellard, and M. Sonderup, "Hepatitis C," *Lancet*, vol. 394, no. 10207, pp. 1451–1466, 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32320-7.
- [71] S. L. Chen and T. R. Morgan, "The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection," *Int. J. Med. Sci.*, pp. 47–52, 2006, doi: 10.7150/ijms.3.47.
- [72] B. Hajarizadeh, J. Grebely, and G. J. Dore, "Epidemiology and natural history of HCV infection," *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 10, no. 9, pp. 553–562, Sep. 2013, doi: 10.1038/nrgastro.2013.107.
- [73] J. W. Mosley *et al.*, "Viral and host factors in early hepatitis C virus infection," *Hepatology*, vol. 42, no. 1, pp. 86–92, Jul. 2005, doi: 10.1002/hep.20742.
- [74] S. M. Kamal, "Acute hepatitis C: A systematic review," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 103, no. 5, pp. 1283–1297, 2008, doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01825.x.
- [75] J. Grebely *et al.*, "The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection," *Hepatology*, vol. 59, no. 1, pp. 109–120, Jan. 2014, doi: 10.1002/hep.26639.
- [76] R. H. Westbrook and G. Dusheiko, "Natural history of hepatitis C," *Journal of Hepatology*, vol. 61, no. 1, pp. S58–S68, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012.

- [77] R. Baden, J. K. Rockstroh, and M. Buti, "Natural History and Management of Hepatitis C: Does Sex Play a Role?," *J. Infect. Dis.*, vol. 209, no. suppl 3, pp. S81–S85, Jul. 2014, doi: 10.1093/infdis/jiu057.
- [78] M. A. Jiménez-Sousa, A. Fernández-Rodríguez, M. Guzmán-Fulgencio, M. García-Álvarez, and S. Resino, "Meta-analysis: implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C," *BMC Med.*, vol. 11, no. 1, p. 6, Dec. 2013, doi: 10.1186/1741-7015-11-6.
- [79] J. Grebely and G. J. Dore, "What is killing people with hepatitis C virus infection?," *Semin. Liver Dis.*, vol. 31, no. 4, pp. 331–339, 2011, doi: 10.1055/s-0031-1297922.
- [80] H.-H. Thein, Q. Yi, G. J. Dore, and M. D. Krahm, "Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis," *AIDS*, vol. 22, no. 15, pp. 1979–1991, Oct. 2008, doi: 10.1097/QAD.0b013e32830e6d51.
- [81] S. Lingala and M. G. Ghany, "Natural History of Hepatitis C," *Gastroenterol. Clin. North Am.*, vol. 44, no. 4, pp. 717–734, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.gtc.2015.07.003.
- [82] T. Poynard, V. Ratziu, F. Charlotte, Z. Goodman, J. McHutchison, and J. Albrecht, "Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C," *J. Hepatol.*, vol. 34, no. 5, pp. 730–739, 2001, doi: 10.1016/S0168-8278(00)00097-0.
- [83] L. Serfaty *et al.*, "Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis," *Hepatology*, vol. 27, no. 5, pp. 1435–1440, May 1998, doi: 10.1002/hep.510270535.
- [84] W. Alazawi, M. Cunningham, J. Dearden, and G. R. Foster, "Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 32, no. 3, pp. 344–355, May 2010, doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04370.x.

- [85] G. Fattovich *et al.*, “Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients,” *Gastroenterology*, vol. 112, no. 2, pp. 463–472, Feb. 1997, doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9024300.
- [86] F. Negro, D. Forton, A. Craxì, M. S. Sulkowski, J. J. Feld, and M. P. Manns, “Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C,” *Gastroenterology*, vol. 149, no. 6, pp. 1345–1360, Nov. 2015, doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.035.
- [87] V. Calvaruso and A. Craxì, “Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV,” in *Chronic Hepatitis C Virus*, New York, NY: Springer New York, 2012, pp. 61–73.
- [88] P. Cacoub, L. Gragnani, C. Comarmond, and A. L. Zignego, “Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection,” *Dig. Liver Dis.*, vol. 46, pp. S165–S173, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.dld.2014.10.005.
- [89] R. Adam *et al.*, “Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR),” *J. Hepatol.*, vol. 57, no. 3, pp. 675–688, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.015.
- [90] E. Sáez-González *et al.*, “Impact of hepatitis C virus (HCV) antiviral treatment on the need for liver transplantation (LT),” *Liver Int.*, vol. 38, no. 6, pp. 1022–1027, Jun. 2018, doi: 10.1111/liv.13618.
- [91] A. Ferrarese *et al.*, “Hepatitis C virus related cirrhosis decreased as indication to liver transplantation since the introduction of direct-acting antivirals: A single-center study,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 24, no. 38, pp. 4403–4411, Oct. 2018, doi: 10.3748/wjg.v24.i38.4403.
- [92] A. J. van der Meer *et al.*, “Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication,” *J. Hepatol.*, vol. 66, no. 3, pp. 485–493, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.jhep.2016.10.017.
- [93] N. Pascual-Argente, J. Puig-Junoy, and A. Llagostera-Punzano, “Non-healthcare costs of hepatitis C: a systematic review,” *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 12, no. 1. Taylor and Francis Ltd, pp. 19–30, Jan. 02, 2018,

- doi: 10.1080/17474124.2017.1373016.
- [94] J. M. Pascasio *et al.*, "Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation," *J. Hepatol.*, vol. 67, no. 6, pp. 1168–1176, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.jhep.2017.08.008.
  - [95] R. Nuño Solinís, P. Arratibel Ugarte, A. Rojo, and Y. Sanchez Gonzalez, "Value of Treating All Stages of Chronic Hepatitis C: A Comprehensive Review of Clinical and Economic Evidence," *Infect. Dis. Ther.*, vol. 5, no. 4, pp. 491–508, Dec. 2016, doi: 10.1007/s40121-016-0134-x.
  - [96] J. H. Hoofnagle *et al.*, "Treatment of Chronic Non-A, Non-B Hepatitis with Recombinant Human Alpha Interferon," *N. Engl. J. Med.*, vol. 315, no. 25, pp. 1575–1578, 1986, doi: 10.1056/nejm198612183152503.
  - [97] O. Reichard, J. Andersson, R. Schvarcz, and O. Weiland, "Ribavirin treatment for chronic hepatitis C," *Lancet*, vol. 337, no. 8749, pp. 1058–1061, May 1991, doi: 10.1016/0140-6736(91)91707-2.
  - [98] S. Brillanti *et al.*, "A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C," *Gastroenterology*, vol. 107, no. 3, pp. 812–817, Sep. 1994, doi: 10.1016/0016-5085(94)90131-7.
  - [99] R. Schvarcz, Y. Ando, A. Sonnerborg, and O. Weiland, "Combination treatment with interferon alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients who have failed to achieve sustained response to interferon alone: Swedish experience," *J. Hepatol. Suppl.*, vol. 23, no. 2, pp. 17–21, 1995, Accessed: Oct. 19, 2019. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8720289>.
  - [100] T. Poynard *et al.*, "Randomised trial of interferon  $\alpha$ 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon  $\alpha$ 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus," *Lancet*, vol. 352, no. 9138, pp. 1426–1432, Oct. 1998, doi: 10.1016/S0140-6736(98)07124-4.
  - [101] J. G. McHutchison *et al.*, "Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional

- Therapy Group.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 339, no. 21, pp. 1485–92, Nov. 1998, doi: 10.1056/NEJM199811193392101.
- [102] Ministerio de Sanidad Igualdad y Asuntos Sociales, "Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC)," 2018. doi: 10.1016/j.ceramint.2013.10.089.
- [103] M. J. Vivancos, A. Moreno, and C. Quereda, "Tratamiento del virus de la hepatitis C con antivirales de acción directa: Aspectos prácticos y situación actual," *Rev. Clínica Española*, vol. 218, no. 1, pp. 29–37, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.rce.2017.07.006.
- [104] J.-M. J.-M. M. Pawlotsky, J. J. J. Feld, S. Zeuzem, and J. H. J. H. Hoofnagle, "From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure," *J. Hepatol.*, vol. 62, no. S1, pp. S87–S99, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.006.
- [105] Ministerio de Sanidad Igualdad y Asuntos Sociales, "Plan Estrategico Hepatitis C," 2018. doi: 10.1016/j.ceramint.2013.10.089.
- [106] AEEH y SEIMC, "Guías AEEH / SEIMC de manejo de la Hepatitis C (marzo 2017)," p. 80, 2017, Accessed: Oct. 06, 2019. [Online]. Available: [http://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2017-ManejoHepatitisC-AEEHySEIMC\\_Tabla\\_Recomendaciones-Marzo.pdf](http://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2017-ManejoHepatitisC-AEEHySEIMC_Tabla_Recomendaciones-Marzo.pdf).
- [107] I. Conde, C. Vinaixa, and M. Berenguer, "Cirrosis por hepatitis C. Estado actual," *Med. Clin. (Barc).*, vol. 148, no. 2, pp. 78–85, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.medcli.2016.09.019.
- [108] "Management of Acute HCV Infection | HCV Guidance." <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/acute-infection> (accessed Jun. 02, 2020).
- [109] AEEH and SEIMC, "Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C," 2018. [Online]. Available: <http://ww2.aeeh.es/wp-content/uploads/2018/07/GUIA-DE-TRATAMIENTO-VHC-2018.pdf>.

- [110] A. Sicras-Mainar, R. Navarro-Artieda, and M. Sáez-Zafra, "Comorbilidad, medicación concomitante, uso de recursos y costes sanitarios asociados a los pacientes portadores del virus de la hepatitis C crónica en España," *Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 41, no. 4, pp. 234–244, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.11.008.
- [111] M. Di Pascoli *et al.*, "Hospitalizations Due to Cirrhosis: Clinical Aspects in a Large Cohort of Italian Patients and Cost Analysis Report," *Dig. Dis.*, vol. 35, no. 5, pp. 433–438, 2017, doi: 10.1159/000458722.
- [112] E. B. Tapper *et al.*, "Direct costs of care for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis," *Cancer*, vol. 122, no. 6, pp. 852–858, Mar. 2016, doi: 10.1002/cncr.29855.
- [113] A. Abergel *et al.*, "Chronic hepatitis C: Burden of disease and cost associated with hospitalisations in France in 2012 (The HEPC-LONE study)," *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, vol. 40, no. 3, pp. 340–348, 2016, doi: 10.1016/j.clinre.2015.08.006.
- [114] H. Razavi *et al.*, "Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States," *Hepatology*, vol. 57, no. 6, pp. 2164–2170, Jun. 2013, doi: 10.1002/hep.26218.
- [115] F. Xu, X. Tong, and A. J. Leidner, "Hospitalizations And Costs Associated With Hepatitis C And Advanced Liver Disease Continue To Increase," *Health Aff.*, vol. 33, no. 10, pp. 1728–1735, Oct. 2014, doi: 10.1377/hlthaff.2014.0096.
- [116] M. Buti, R. Domínguez-Hernández, I. Oyagüez, and M. Á. Casado, "Análisis coste-efectividad de sofosbuvir, interferón pegilado y ribavirina en pacientes con hepatitis crónica por virus C: tratamiento precoz en fases iniciales de fibrosis vs. tratamiento tardío en fases avanzadas," *Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 39, no. 7, pp. 449–457, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.03.006.
- [117] E. A. Jones, B. P. Linas, V. Truong, J. F. Burgess, and K. E. Lasser, "Budgetary impact analysis of a primary care-based hepatitis C treatment program: Effects of 340B Drug Pricing Program," *PLoS One*, vol. 14, no. 3, p. e0213745, Mar.

- 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0213745.
- [118] P. Jülicher, V. P. Chulanov, N. N. Pimenov, E. Chirkova, A. Yankina, and C. Galli, "Streamlining the screening cascade for active Hepatitis C in Russia: A cost-effectiveness analysis," *PLoS One*, vol. 14, no. 7, p. e0219687, Jul. 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0219687.
- [119] M. Singer *et al.*, "The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)," *JAMA*, vol. 315, no. 8, p. 801, Feb. 2016, doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- [120] F. B. Mayr, S. Yende, and D. C. Angus, "Epidemiology of severe sepsis," *Virulence*, vol. 5, no. 1, pp. 4–11, Jan. 2014, doi: 10.4161/viru.27372.
- [121] A. M. Esper, M. Moss, C. A. Lewis, R. Nisbet, D. M. Mannino, and G. S. Martin, "The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis," *Crit. Care Med.*, vol. 34, no. 10, pp. 2576–2582, Oct. 2006, doi: 10.1097/01.CCM.0000239114.50519.0E.
- [122] P. A. Danai, M. Moss, D. M. Mannino, and G. S. Martin, "The epidemiology of sepsis in patients with malignancy," *Chest*, vol. 129, no. 6, pp. 1432–1440, Jun. 2006, doi: 10.1378/chest.129.6.1432.
- [123] D. C. Angus, W. T. Linde-Zwirble, J. Lidicker, G. Clermont, J. Carcillo, and M. R. Pinsky, "Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care," *Crit. Care Med.*, vol. 29, no. 7, pp. 1303–1310, Jul. 2001, doi: 10.1097/00003246-200107000-00002.
- [124] D. C. Angus and T. van der Poll, "Severe Sepsis and Septic Shock," *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 9, pp. 840–851, Aug. 2013, doi: 10.1056/NEJMr1208623.
- [125] G. S. Martin, D. M. Mannino, and M. Moss, "The effect of age on the development and outcome of adult sepsis," *Crit. Care Med.*, vol. 34, no. 1, pp. 15–21, 2006, doi: 10.1097/01.CCM.0000194535.82812.BA.
- [126] G. S. Martin, D. M. Mannino, S. Eaton, and M. Moss, "The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000," *N. Engl. J. Med.*, vol. 348,

- no. 16, pp. 1546–1554, Apr. 2003, doi: 10.1056/NEJMoa022139.
- [127] H. E. Wang, N. I. Shapiro, D. C. Angus, and D. M. Yealy, “National estimates of severe sepsis in United States emergency departments,” *Crit. Care Med.*, vol. 35, no. 8, pp. 1928–1936, Aug. 2007, doi: 10.1097/01.CCM.0000277043.85378.C1.
- [128] V. Y. Dombrovskiy, A. A. Martin, J. Sunderram, and H. L. Paz, “Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003\*,” *Crit. Care Med.*, vol. 35, no. 5, pp. 1244–1250, May 2007, doi: 10.1097/01.CCM.0000261890.41311.E9.
- [129] F. B. Mayr, “Infection Rate and Acute Organ Dysfunction Risk as Explanations for Racial Differences in Severe Sepsis,” *JAMA*, vol. 303, no. 24, p. 2495, Jun. 2010, doi: 10.1001/jama.2010.851.
- [130] B. Ferwerda *et al.*, “Functional and genetic evidence that the Mal/TIRAP allele variant 180L has been selected by providing protection against septic shock,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 106, no. 25, pp. 10272–10277, Jun. 2009, doi: 10.1073/pnas.0811273106.
- [131] F. L. Brancati, J. C. Whittle, P. K. Whelton, A. J. Seidler, and M. J. Klag, “The Excess Incidence of Diabetic End-Stage Renal Disease Among Blacks: A Population-Based Study of Potential Explanatory Factors,” *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 268, no. 21, pp. 3079–3084, Dec. 1992, doi: 10.1001/jama.1992.03490210061036.
- [132] P. A. Braveman *et al.*, “Socioeconomic status in health research: One size does not fit all,” *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 294, no. 22, pp. 2879–2888, Dec. 2005, doi: 10.1001/jama.294.22.2879.
- [133] M. L. Mendu, S. Zager, F. K. Gibbons, and K. B. Christopher, “Relationship between neighborhood poverty rate and bloodstream infections in the critically ill\*,” *Crit. Care Med.*, vol. 40, no. 5, pp. 1427–1436, May 2012, doi: 10.1097/CCM.0b013e318241e51e.
- [134] M. Moss, “Epidemiology of Sepsis: Race, Sex, and Chronic Alcohol Abuse,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 41, no. Supplement\_7, pp. S490–S497, Nov. 2005, doi:



10.1086/432003.

- [135] A. Álvaro-Meca, A. Sánchez-López, R. Resino, E. Tamayo, and S. Resino, "Environmental factors are associated with hospital admissions for sepsis-related pneumonia: A bidirectional case-crossover design," *Environ. Res.*, vol. 191, p. 110102, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.envres.2020.110102.
- [136] G. S. Martin, "Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes," *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.*, vol. 10, no. 6, pp. 701–706, Jun. 2012, doi: 10.1586/eri.12.50.
- [137] M. S. Rangel-Frausto, "The epidemiology of bacterial sepsis," *Infect. Dis. Clin. North Am.*, vol. 13, no. 2, pp. 299–312, Jun. 1999, doi: 10.1016/S0891-5520(05)70076-3.
- [138] A. Artero, R. Zaragoza, and J. Miguel, "Epidemiology of Severe Sepsis and Septic Shock," in *Severe Sepsis and Septic Shock - Understanding a Serious Killer*, InTech, 2012, pp. 3–25.
- [139] B. Guidet, P. Aegerter, R. Gauzit, P. Meshaka, and D. Dreyfuss, "Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis," in *Chest*, Mar. 2005, vol. 127, no. 3, pp. 942–951, doi: 10.1378/chest.127.3.942.
- [140] G. Friedman, E. Silva, and J.-L. Vincent, "Has the mortality of septic shock changed with time?," *Crit. Care Med.*, vol. 26, no. 12, pp. 2078–2086, Dec. 1998, doi: 10.1097/00003246-199812000-00045.
- [141] C. Bouza, T. López-Cuadrado, Z. Saz-Parkinson, and J. M. Amate-Blanco, "Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011)," *BMC Infect. Dis.*, vol. 14, no. 1, p. 3863, Dec. 2014, doi: 10.1186/s12879-014-0717-7.
- [142] J.-L. Vincent, "International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units," *JAMA*, vol. 302, no. 21, p. 2323, Dec. 2009, doi: 10.1001/jama.2009.1754.
- [143] J. Cohen, P. Cristofaro, J. Carlet, and S. Opal, "New method of classifying

- infections in critically ill patients\*," *Crit. Care Med.*, vol. 32, no. 7, pp. 1510–1526, Jul. 2004, doi: 10.1097/01.CCM.0000129973.13104.2D.
- [144] D. J. Diekema, M. A. Pfaller, and R. N. Jones, "Age-related trends in pathogen frequency and antimicrobial susceptibility of bloodstream isolates in North America: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2000," *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 20, no. 6, pp. 412–418, Dec. 2002, doi: 10.1016/S0924-8579(02)00204-2.
- [145] D. Annane, P. Aegerter, M. C. Jars-Guincestre, and B. Guidet, "Current Epidemiology of Septic Shock," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 168, no. 2, pp. 165–172, Jul. 2003, doi: 10.1164/rccm.2201087.
- [146] S. K. Fridkin, "Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units," *Crit. Care Med.*, vol. 29, no. Supplement, pp. N64–N68, Apr. 2001, doi: 10.1097/00003246-200104001-00002.
- [147] C. Ani, S. Farshidpanah, A. Bellinghausen Stewart, and H. B. Nguyen, "Variations in Organism-Specific Severe Sepsis Mortality in the United States," *Crit. Care Med.*, vol. 43, no. 1, pp. 65–77, Jan. 2015, doi: 10.1097/CCM.0000000000000555.
- [148] J. Iñigo, J. M. Sendra, R. Díaz, C. Bouza, and A. Sarriá-Santamera, "Epidemiología y costes de la sepsis grave en Madrid. Estudio de altas hospitalarias," *Med. Intensiva*, vol. 30, no. 5, pp. 197–203, Jul. 2006, doi: 10.1016/S0210-5691(06)74507-7.
- [149] J.-L. Vincent *et al.*, "Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study\*," *Crit. Care Med.*, vol. 34, no. 2, pp. 344–353, Feb. 2006, doi: 10.1097/01.CCM.0000194725.48928.3A.
- [150] R. Zaragoza, A. Artero, J. J. Camarena, S. Sancho, R. González, and J. M. Nogueira, "The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit," *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 9, no. 5, pp. 412–418, May 2003, doi: 10.1046/j.1469-0691.2003.00656.x.

- [151] C. A. Motzkus and R. Luckmann, "Does Infection Site Matter? A Systematic Review of Infection Site Mortality in Sepsis," *J. Intensive Care Med.*, vol. 32, no. 8, pp. 473–479, Sep. 2017, doi: 10.1177/0885066615627778.
- [152] A. N. Chalupka and D. Talmor, "The Economics of Sepsis," *Crit. Care Clin.*, vol. 28, no. 1, pp. 57–76, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.ccc.2011.09.003.
- [153] C. Rhee, M. V. Murphy, L. Li, R. Platt, and M. Klompas, "Comparison of Trends in Sepsis Incidence and Coding Using Administrative Claims Versus Objective Clinical Data," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 60, no. 1, pp. 88–95, Jan. 2015, doi: 10.1093/cid/ciu750.
- [154] D. F. Gaieski, J. M. Edwards, M. J. Kallan, and B. G. Carr, "Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States.," *Crit. Care Med.*, vol. 41, no. 5, pp. 1167–74, May 2013, doi: 10.1097/CCM.0b013e31827c09f8.
- [155] S. B. Wilhelms, F. R. Huss, G. Granath, and F. Sjöberg, "Assessment of incidence of severe sepsis in Sweden using different ways of abstracting International Classification of Diseases codes: Difficulties with methods and interpretation of results," *Crit. Care Med.*, vol. 38, no. 6, pp. 1442–1449, Jun. 2010, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181de4406.
- [156] A. Padkin, C. Goldfrad, A. R. Brady, D. Young, N. Black, and K. Rowan, "Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland," *Crit. Care Med.*, vol. 31, no. 9, pp. 2332–2338, Sep. 2003, doi: 10.1097/01.CCM.0000085141.75513.2B.
- [157] K. E. Rudd *et al.*, "Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study," *Lancet*, vol. 395, no. 10219, pp. 200–211, Jan. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [158] N. K. Adhikari, R. A. Fowler, S. Bhagwanjee, and G. D. Rubenfeld, "Critical care and the global burden of critical illness in adults," *Lancet*, vol. 376, no. 9749, pp. 1339–1346, Oct. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60446-1.
- [159] C. Fleischmann *et al.*, "Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations," *Am. J. Respir. Crit.*

- Care Med.*, vol. 193, no. 3, pp. 259–272, Feb. 2016, doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [160] H. Flaatten, “Epidemiology of sepsis in Norway in 1999.,” *Crit. Care*, vol. 8, no. 4, pp. R180-4, Aug. 2004, doi: 10.1186/cc2867.
- [161] S. Finfer, R. Bellomo, J. Lipman, C. French, G. Dobb, and J. Myburgh, “Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units,” *Intensive Care Med.*, vol. 30, no. 4, pp. 589–596, Apr. 2004, doi: 10.1007/s00134-004-2157-0.
- [162] C. Brun-Buisson, P. Meshaka, P. Pinton, and B. Vallet, “EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units,” *Intensive Care Med.*, vol. 30, no. 4, pp. 580–588, Apr. 2004, doi: 10.1007/s00134-003-2121-4.
- [163] H. Ogura *et al.*, “Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: A prospective multicenter study,” *J. Infect. Chemother.*, vol. 20, no. 3, pp. 157–162, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.jiac.2013.07.006.
- [164] D. A. Harrison, C. A. Welch, and J. M. Eddleston, “The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database.,” *Crit. Care*, vol. 10, no. 2, p. R42, 2006, doi: 10.1186/cc4854.
- [165] V. Degoricija, M. Sharma, A. Legac, M. Gradiser, S. Sefer, and Z. Vucicević, “Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy.,” *Croat. Med. J.*, vol. 47, no. 3, pp. 385–97, Jun. 2006, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16758516>.
- [166] J. A. Kempker and G. S. Martin, “The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis,” *Clin. Chest Med.*, vol. 37, no. 2, pp. 165–179, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.ccm.2016.01.002.
- [167] M. M. Levy *et al.*, “The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis\*,”

- Crit. Care Med.*, vol. 38, no. 2, pp. 367–374, Feb. 2010, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cb0cdc.
- [168] J. E. Zimmerman, A. A. Kramer, and W. A. Knaus, “Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012,” *Crit. Care*, vol. 17, no. 2, p. R81, Apr. 2013, doi: 10.1186/cc12695.
- [169] M. M. Levy *et al.*, “Surviving Sepsis Campaign,” *Crit. Care Med.*, vol. 43, no. 1, pp. 3–12, Jan. 2015, doi: 10.1097/CCM.0000000000000723.
- [170] T. Lagu, M. B. Rothberg, M.-S. Shieh, P. S. Pekow, J. S. Steingrub, and P. K. Lindenauer, “Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007,” *Crit. Care Med.*, vol. 40, no. 3, pp. 754–761, Mar. 2012, doi: 10.1097/CCM.0b013e318232db65.
- [171] C. Brun-Buisson, F. Roudot-Thoraval, E. Girou, C. Grenier-Sennelier, and I. Durand-Zaleski, “The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis,” *Intensive Care Med.*, vol. 29, no. 9, pp. 1464–1471, Sep. 2003, doi: 10.1007/s00134-003-1877-x.
- [172] A. Álvaro-Meca *et al.*, “Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000–2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain,” *Popul. Health Metr.*, vol. 16, no. 1, p. 4, Dec. 2018, doi: 10.1186/s12963-018-0160-x.
- [173] A. Álvaro-Meca *et al.*, “Impact of chronic hepatitis C on mortality in cirrhotic patients admitted to intensive-care unit,” *BMC Infect. Dis.*, vol. 16, no. 1, p. 122, Dec. 2016, doi: 10.1186/s12879-016-1448-8.
- [174] J. C. A. Ballester, F. Ballester, A. G. Sánchez, A. A. Quilis, E. C. Rubio, and C. P. Otero, “Epidemiology of Sepsis in the Valencian Community (Spain), 1995–2004,” *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 29, no. 7, pp. 630–634, Jul. 2008, doi: 10.1086/589583.
- [175] J. C. Yébenes *et al.*, “Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting,” *Ann. Intensive Care*, vol. 7, no. 1, p. 19, Dec. 2017, doi: 10.1186/s13613-017-0241-1.

- [176] A. Esteban *et al.*, "Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward\*," *Crit. Care Med.*, vol. 35, no. 5, pp. 1284–1289, May 2007, doi: 10.1097/01.CCM.0000260960.94300.DE.
- [177] O. H. Ayala-Ramírez, M. F. Domínguez-Berjón, and M. D. Esteban-Vasallo, "Trends in hospitalizations of patients with sepsis and factors associated with inpatient mortality in the Region of Madrid, 2003–2011," *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 33, no. 3, pp. 411–421, Mar. 2014, doi: 10.1007/s10096-013-1971-0.
- [178] V. Y. Dombrovskiy, A. A. Martin, J. Sunderram, and H. L. Paz, "Facing the challenge: Decreasing case fatality rates in severe sepsis despite increasing hospitalizations\*," *Crit. Care Med.*, vol. 33, no. 11, pp. 2555–2562, Nov. 2005, doi: 10.1097/01.CCM.0000186748.64438.7B.
- [179] R. Ferrer, "Improvement in Process of Care and Outcome After a Multicenter Severe Sepsis Educational Program in Spain," *JAMA*, vol. 299, no. 19, p. 2294, May 2008, doi: 10.1001/jama.299.19.2294.
- [180] A. Albillos, M. Lario, and M. Álvarez-Mon, "Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance," *J. Hepatol.*, vol. 61, no. 6, pp. 1385–1396, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.010.
- [181] H. E. Wasmuth *et al.*, "Patients with acute on chronic liver failure display 'sepsis-like' immune paralysis," *J. Hepatol.*, vol. 42, no. 2, pp. 195–201, Feb. 2005, doi: 10.1016/j.jhep.2004.10.019.
- [182] E. King, C. Trabue, D. Yin, Z. Q. Yao, and J. P. Moorman, "Hepatitis C: the complications of immune dysfunction," *Expert Rev. Clin. Immunol.*, vol. 3, no. 2, pp. 145–157, Mar. 2007, doi: 10.1586/1744666x.3.2.145.
- [183] A. R. Bonnel, C. Bunchorntavakul, and K. R. Reddy, "Immune Dysfunction and Infections in Patients With Cirrhosis," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 9, no. 9, pp. 727–738, Sep. 2011, doi: 10.1016/j.cgh.2011.02.031.
- [184] Y. C. Lee, J. L. Wang, Y. H. Dong, H. C. Chen, L. C. Wu, and C. H. Chang, "Incidence of hospitalization for infection among patients with hepatitis B or C virus

- infection without cirrhosis in Taiwan: A cohort study," *PLoS Med.*, vol. 16, no. 9, p. e1002894, Sep. 2019, doi: 10.1371/journal.pmed.1002894.
- [185] H. J. Hartling *et al.*, "CD4 + and CD8 + Regulatory T Cells (Tregs) are Elevated and Display an Active Phenotype in Patients with Chronic HCV Mono-Infection and HIV/HCV Co-Infection," *Scand. J. Immunol.*, vol. 76, no. 3, pp. 294–305, Sep. 2012, doi: 10.1111/j.1365-3083.2012.02725.x.
- [186] P. H. Wu, Y. T. Lin, K. P. Hsieh, H. Y. Chuang, and C. C. Sheu, "Hepatitis C virus infection is associated with an increased risk of active tuberculosis disease," *Med. (United States)*, vol. 94, no. 33, p. e1328, Aug. 2015, doi: 10.1097/MD.0000000000001328.
- [187] T. J. Marrie, G. J. Tyrrell, S. R. Majumdar, and D. T. Eurich, "Concurrent Infection with Hepatitis C Virus and *Streptococcus pneumoniae*," *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 23, no. 7, pp. 1118–1123, Jul. 2017, doi: 10.3201/eid2307.161858.
- [188] V. Telatin *et al.*, "In Chronic Hepatitis C Infection, Myeloid-Derived Suppressor Cell Accumulation and T Cell Dysfunctions Revert Partially and Late After Successful Direct-Acting Antiviral Treatment," *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 9, no. JUN, Jun. 2019, doi: 10.3389/fcimb.2019.00190.
- [189] Ministerio de Sanidad, "El Consejo Interterritorial - Introducción y Marco Legal," *Gobierno de España*.  
<https://www.mscbs.gob.es/organizacion/consejoInterterri/home.htm%0Ahttps://www.mscbs.gob.es/organizacion/consejoInterterri/introduccion.htm>  
 (accessed May 27, 2020).
- [190] Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social, "Ministerio de Sanidad y Política Social - Estadísticas Sanitarias - Explotación del registro de altas del Sistema Nacional de Salud - Créditos."  
<https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd/informes/introduccion.htm> (accessed Mar. 07, 2020).
- [191] Ministerio de Sanidad Igualdad y Asuntos Sociales, "Registro de altas- CMBD Hospitalización Año 2014." Accessed: Mar. 07, 2020. [Online]. Available:

- [www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm](http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm).
- [192] Ministerio de Sanidad Igualdad y Asuntos Sociales, “CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES 9ª REVISIÓN MODIFICACIÓN CLÍNICA CIE-9-MC,” 2014.
- [193] H.-N. Shen, C.-L. Lu, and H.-H. Yang, “Epidemiologic Trend of Severe Sepsis in Taiwan From 1997 Through 2006,” *Chest*, vol. 138, no. 2, pp. 298–304, Aug. 2010, doi: 10.1378/chest.09-2205.
- [194] J. W. Galbraith, J. P. Donnelly, R. A. Franco, E. T. Overton, J. B. Rodgers, and H. E. Wang, “National estimates of healthcare utilization by individuals with hepatitis C virus infection in the United States.,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 59, no. 6, pp. 755–64, Sep. 2014, doi: 10.1093/cid/ciu427.
- [195] N. Toyoda, J. Chikwe, S. Itagaki, A. C. Gelijns, D. H. Adams, and N. N. Egorova, “Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013,” *JAMA*, vol. 317, no. 16, p. 1652, Apr. 2017, doi: 10.1001/jama.2017.4287.
- [196] INE.com, “Encuesta de Población Activa (EPA),” *Encuesta de Población Activa (EPA)*, 2017.  
<https://www.ine.es/%0Ahttps://www.ine.es/%0Ahttps://www.ine.es/index.htm%0Ahttps://www.ine.es/> (accessed Mar. 08, 2020).
- [197] Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social, “Portal Estadístico. Área de Inteligencia de Gestión.”  
<https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/Comun/ArbolNodos.aspx?idNodo=23525> (accessed Mar. 08, 2020).
- [198] Ministerio de Sanidad y Consumo, “REAL DECRETO 1207/2006, de 20 de octubre, por el que se regula la gestión del Fondo de cohesión sanitaria.,” *BOE*, 2006. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2006/10/20/1207> (accessed Sep. 18, 2020).
- [199] The R Foundation, “R: The R Project for Statistical Computing,” 2018.  
<https://www.r-project.org/> (accessed Mar. 08, 2020).
- [200] M. J. Silva, M. V. Rosa, P. J. Nogueira, and F. Calinas, “Ten years of hospital



- admissions for liver cirrhosis in Portugal,” *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 27, no. 11, pp. 1320–1326, Nov. 2015, doi: 10.1097/MEG.0000000000000449.
- [201] L. A. Beste, S. L. Leipertz, P. K. Green, J. A. Dominitz, D. Ross, and G. N. Ioannou, “Trends in Burden of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma by Underlying Liver Disease in US Veterans, 2001-2013,” *Gastroenterology*, vol. 149, no. 6, pp. 1471-1482.e5, 2015, doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.056.
- [202] G. C. Nguyen, D. L. Segev, and P. J. Thuluvath, “Nationwide increase in hospitalizations and hepatitis C among inpatients with cirrhosis and sequelae of portal hypertension,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 5, no. 9, pp. 1092–1099, 2007, doi: 10.1016/j.cgh.2007.04.027.
- [203] D. Kim *et al.*, “Trends in hospitalizations for chronic liver disease-related liver failure in the United States, 2005-2014,” *Liver Int.*, vol. 39, no. 9, pp. 1661–1671, Sep. 2019, doi: 10.1111/liv.14135.
- [204] A. Sibley *et al.*, “The present and future disease burden of hepatitis C virus infections with today’s treatment paradigm - volume 3,” *J. Viral Hepat.*, vol. 22, pp. 21–41, Dec. 2015, doi: 10.1111/jvh.12476.
- [205] M. Alavi *et al.*, “Declining hepatitis C virus-related liver disease burden in the direct-acting antiviral therapy era in New South Wales, Australia,” *J. Hepatol.*, vol. 71, no. 2, pp. 281–288, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.014.
- [206] Q. Chen *et al.*, “Changes in hepatitis C burden and treatment trends in Europe during the era of direct-acting antivirals: a modelling study,” *BMJ Open*, vol. 9, no. 6, p. e026726, Jun. 2019, doi: 10.1136/bmjopen-2018-026726.
- [207] H. Kileng *et al.*, “Future complications of chronic hepatitis C in a low-risk area: projections from the hepatitis c study in Northern Norway,” *BMC Infect. Dis.*, vol. 17, no. 1, p. 624, Dec. 2017, doi: 10.1186/s12879-017-2722-0.
- [208] M. Blachier, H. Leleu, M. Peck-Radosavljevic, D.-C. Valla, and F. Roudot-Thoraval, “The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data,” *J. Hepatol.*, vol. 58, no. 3, pp. 593–608, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.005.

- [209] D. Kim *et al.*, “Changing Trends in Etiology-Based Annual Mortality From Chronic Liver Disease, From 2007 Through 2016,” *Gastroenterology*, vol. 155, no. 4, pp. 1154–1163.e3, Oct. 2018, doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.008.
- [210] K. N. Ly, J. Xing, R. M. Klevens, R. B. Jiles, J. W. Ward, and S. D. Holmberg, “The Increasing Burden of Mortality From Viral Hepatitis in the United States Between 1999 and 2007,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 156, no. 4, p. 271, Feb. 2012, doi: 10.7326/0003-4819-156-4-201202210-00004.
- [211] Z. M. Younossi *et al.*, “Inpatient resource utilization, disease severity, mortality and insurance coverage for patients hospitalized for hepatitis C virus in the United States,” *J. Viral Hepat.*, vol. 22, no. 2, pp. 137–145, Feb. 2015, doi: 10.1111/jvh.12262.
- [212] D. Kim *et al.*, “Changing Trends in Etiology-Based and Ethnicity-Based Annual Mortality Rates of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the United States,” *Hepatology*, vol. 69, no. 3, pp. 1064–1074, Mar. 2019, doi: 10.1002/hep.30161.
- [213] R. P. Myers, M. Liu, and A. A. M. Shaheen, “The Burden of Hepatitis C Virus Infection Is Growing: A Canadian Population-Based Study of Hospitalizations from 1994 to 2004,” *Can. J. Gastroenterol.*, vol. 22, no. 4, pp. 381–387, 2008, doi: 10.1155/2008/173153.
- [214] E. E. Powell *et al.*, “Increasing Hospitalization Rates for Cirrhosis: Overrepresentation of Disadvantaged Australians,” *EClinicalMedicine*, vol. 11, pp. 44–53, May 2019, doi: 10.1016/j.eclinm.2019.05.007.
- [215] R. Luo, A. Greenberg, and C. D. Stone, “Increasing Volume but Decreasing Mortality of Hospitalized Hepatitis C Patients in the United States, 2005 to 2011,” *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 49, no. 7, pp. 620–627, Aug. 2015, doi: 10.1097/MCG.0000000000000216.
- [216] T. Tada *et al.*, “Natural history of liver-related disease in patients with chronic hepatitis C virus infection: An analysis using a Markov chain model,” *J. Med. Virol.*, vol. 91, no. 10, pp. 1837–1844, Oct. 2019, doi: 10.1002/jmv.25533.
- [217] L. Sie, N. M. Gatto, and E. Bancroft, “Hospitalizations due to hepatitis C in Los

- Angeles County, 2007-2009: case characteristics and factors associated with mortality," *J. Viral Hepat.*, vol. 20, no. 9, pp. 628–637, Sep. 2013, doi: 10.1111/jvh.12086.
- [218] S. A. McDonald *et al.*, "Prognosis of 1169 hepatitis C chronically infected patients with decompensated cirrhosis in the predirect-acting antiviral era," *J. Viral Hepat.*, vol. 24, no. 4, pp. 295–303, Apr. 2017, doi: 10.1111/jvh.12646.
- [219] H. Legido-Quigley *et al.*, "Effects of the financial crisis and Troika austerity measures on health and health care access in Portugal," *Health Policy (New York)*, vol. 120, no. 7, pp. 833–839, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.healthpol.2016.04.009.
- [220] T. Correia, G. Dussault, and C. Pontes, "The impact of the financial crisis on human resources for health policies in three southern-Europe countries," *Health Policy (New York)*, vol. 119, no. 12, pp. 1600–1605, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.healthpol.2015.08.009.
- [221] P. L. Pereira, A. P. Casanova, and B. Sanz-Barbero, "A 'before and after' in the use of emergency services in Spain?: The impact of the economic crisis," *Int. J. Heal. Serv.*, vol. 46, no. 3, pp. 430–447, Jul. 2016, doi: 10.1177/0020731416636591.
- [222] J. D. Stanaway *et al.*, "The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013," *Lancet*, vol. 388, no. 10049, pp. 1081–1088, Sep. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)30579-7.
- [223] I. Mate-Cano, A. Alvaro-Meca, P. Ryan, S. Resino, and V. Briz, "Epidemiological trend of hepatitis C-related liver events in Spain (2000–2015): A nationwide population-based study," *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 75, no. 0, pp. 84–92, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.ejim.2020.02.002.
- [224] R. Boix *et al.*, "Hepatitis C hospitalizations in Spain, 2004-2013: A retrospective epidemiological study," *BMC Health Serv. Res.*, vol. 17, no. 1, pp. 1–7, 2017, doi: 10.1186/s12913-017-2410-1.
- [225] E. K. Stevenson, A. R. Rubenstein, G. T. Radin, R. S. Wiener, and A. J. Walkey,

- “Two Decades of Mortality Trends Among Patients With Severe Sepsis,” *Crit. Care Med.*, vol. 42, no. 3, pp. 625–631, Mar. 2014, doi: 10.1097/CCM.0000000000000026.
- [226] A. Galbois *et al.*, “Improved Prognosis of Septic Shock in Patients With Cirrhosis,” *Crit. Care Med.*, vol. 42, no. 7, pp. 1666–1675, Jul. 2014, doi: 10.1097/CCM.0000000000000321.
- [227] T. J. Iwashyna and D. C. Angus, “Declining Case Fatality Rates for Severe Sepsis,” *JAMA*, vol. 311, no. 13, p. 1295, Apr. 2014, doi: 10.1001/jama.2014.2639.
- [228] Z. Liu, X. Wei, T. Chen, C. Huang, H. Liu, and Y. Wang, “Characterization of fibrosis changes in chronic hepatitis C patients after virological cure: A systematic review with meta-analysis,” *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 32, no. 3, pp. 548–557, Mar. 2017, doi: 10.1111/jgh.13500.
- [229] M. Martinello, B. Hajarizadeh, J. Grebely, G. J. Dore, and G. V. Matthews, “Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy,” *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, vol. 15, no. 7. Nature Publishing Group, pp. 412–424, Jul. 17, 2018, doi: 10.1038/s41575-018-0026-5.
- [230] G. Kumar *et al.*, “Nationwide Trends of Severe Sepsis in the 21st Century (2000–2007),” *Chest*, vol. 140, no. 5, pp. 1223–1231, Nov. 2011, doi: 10.1378/chest.11-0352.
- [231] J. P. Sutton and B. Friedman, “Trends in Septicemia Hospitalizations and Readmissions in Selected HCUP States, 2005 and 2010: Statistical Brief #161,” *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*, 2006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24228290>.
- [232] R. A. Q. Neira, S. Hamacher, and A. M. Japiassu, “Epidemiology of sepsis in Brazil: Incidence, lethality, costs, and other indicators for Brazilian Unified Health System hospitalizations from 2006 to 2015,” *PLoS ONE*, vol. 13, no. 4. Public Library of Science, Apr. 01, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0195873.
- [233] R. P. Dellinger, “The Surviving Sepsis Campaign: Where have we been and where

- are we going?," *Cleve. Clin. J. Med.*, vol. 82, no. 4, pp. 237–244, Apr. 2015, doi: 10.3949/ccjm.82gr.15001.
- [234] European Association for the Study of the Liver *et al.*, "EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014.," *J. Hepatol.*, vol. 61, no. 2, pp. 373–95, Aug. 2014, doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.001.
- [235] J. Kim, K. Kim, H. Lee, and S. Ahn, "Epidemiology of sepsis in Korea: a population-based study of incidence, mortality, cost and risk factors for death in sepsis," *Clin. Exp. Emerg. Med.*, vol. 6, no. 1, pp. 49–63, Feb. 2019, doi: 10.15441/ceem.18.007.
- [236] K. M. Irvine, I. Ratnasekera, E. E. Powell, and D. A. Hume, "Causes and Consequences of Innate Immune Dysfunction in Cirrhosis," *Front. Immunol.*, vol. 10, no. FEB, p. 293, Feb. 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.00293.
- [237] R. R. Terilli and A. L. Cox, "Immunity and Hepatitis C: A Review," *Curr. HIV/AIDS Rep.*, vol. 10, no. 1, pp. 51–58, Mar. 2013, doi: 10.1007/s11904-012-0146-4.
- [238] H. B. El-Serag, B. Anand, P. Richardson, and L. Rabeneck, "Association between hepatitis C infection and other infectious diseases: a case for targeted screening?," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 98, no. 1, pp. 167–174, Jan. 2003, doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07176.x.
- [239] E. A. Hassan, A. S. E.-D. A. Rehim, M. O. Abdel-Malek, A. O. Ahmed, and N. M. Abbas, "Are there differences in risk factors, microbial aspects, and prognosis of cellulitis between compensated and decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis?," *Clin. Mol. Hepatol.*, vol. 25, no. 3, pp. 317–325, Sep. 2019, doi: 10.3350/cmh.2018.0097.
- [240] A. S. Kaka, G. A. Filice, M. Kuskowski, and D. M. Musher, "Does active hepatitis C virus infection increase the risk for infection due to *Staphylococcus aureus*?," *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 36, no. 7, pp. 1217–1223, Jul. 2017, doi: 10.1007/s10096-017-2912-0.
- [241] M. Bartoletti, M. Giannella, R. E. Lewis, and P. Viale, "Bloodstream infections in patients with liver cirrhosis," *Virulence*, vol. 7, no. 3. Taylor and Francis Inc., pp.

- 309–319, Apr. 02, 2016, doi: 10.1080/21505594.2016.1141162.
- [242] J. S. Bajaj, “Altered Microbiota in Cirrhosis and Its Relationship to the Development of Infection,” *Clin. Liver Dis.*, vol. 14, no. 3, pp. 107–111, Sep. 2019, doi: 10.1002/cld.827.
- [243] F. R. Ponziani *et al.*, “Influence of hepatitis C virus eradication with direct-acting antivirals on the gut microbiota in patients with cirrhosis,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 48, no. 11–12, pp. 1301–1311, Dec. 2018, doi: 10.1111/apt.15004.
- [244] J. R. KRAMER, J. A. DAVILA, E. D. MILLER, P. RICHARDSON, T. P. GIORDANO, and H. B. EL-SERAG, “The validity of viral hepatitis and chronic liver disease diagnoses in Veterans Affairs administrative databases,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 27, no. 3, pp. 274–282, Nov. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03572.x.
- [245] D. F. Gaieski, J. M. Edwards, M. J. Kallan, and B. G. Carr, “Benchmarking the Incidence and Mortality of Severe Sepsis in the United States\*,” *Crit. Care Med.*, vol. 41, no. 5, pp. 1167–1174, May 2013, doi: 10.1097/CCM.0b013e31827c09f8.
- [246] T. J. Iwashyna *et al.*, “Identifying Patients With Severe Sepsis Using Administrative Claims,” *Med. Care*, vol. 52, no. 6, pp. e39–e43, Jun. 2014, doi: 10.1097/MLR.0b013e318268ac86.
- [247] S. A. Whittaker, M. E. Mikkelsen, D. F. Gaieski, S. Koshy, C. Kean, and B. D. Fuchs, “Severe sepsis cohorts derived from claims-based strategies appear to be biased toward a more severely ill patient population,” *Crit. Care Med.*, vol. 41, no. 4, pp. 945–953, Apr. 2013, doi: 10.1097/CCM.0b013e31827466f1.
- [248] A. J. Mainor, N. E. Morden, J. Smith, S. Tomlin, and J. Skinner, “ICD-10 Coding Will Challenge Researchers: Caution and Collaboration may Reduce Measurement Error and Improve Comparability Over Time,” *Med. Care*, vol. 57, no. 7, pp. E42–E46, Jul. 2019, doi: 10.1097/MLR.0000000000001010.